



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**NÜKS VE REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA**  
**HASTALARININ KURTARMA TEDAVİSİNE YANITLARI VE**  
**SAĞKALIMLARI**

**Dr. Hayati ARVAS**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**NÜKS VE REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA**  
**HASTALARININ KURTARMA TEDAVİSİNE YANITLARI VE**  
**SAĞKALIMLARI**

**Dr. Hayati ARVAS**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**  
**Doç. Dr. Özgür MEHTAP**

**KOÜ GOKAEK-2018/18.04.2018/148**

**2018**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin her aşamasında bana her zaman yardımcı olan ve değerli görüş ve önerileriyle bana ışık tutan ayrıca tecrübe ve bilgi birikimiyle bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Özgür MEHTAP 'a en samimi ve içten duygularıyla teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim görevlilerine teşekkür ediyorum.

Dahiliye asistanlığına başladığım ilk günden itibaren beraber çalıştığım ve sadece tıbbi bilgilerini değil dostluklarını da paylaşmama izin verdikleri için, Dr. Mustafa TOSUN, Dr. Galip Egemen ATAR, Dr. Haşim Atakan EROL, Dr. Edip YILDIZ başta olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Tüm hayatım boyunca her türlü zahmet ve sıkıntılarında bana yardım eden ve hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi dile getiriyor ve sevgilerimi gönderiyorum.

Dr. Hayati ARVAS

KOCAELİ, 2018

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iv
Tablolar Dizini.....	vi
Şekiller Dizini.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfomalar.....	2
2.1.1. Non-Hodgkin Lenfomalara Genel Bakış.....	2
2.1.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma: Patogenez ve Sınıflama.....	3
2.1.2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), Başka Şekilde Sınıflandırılmayan.....	6
2.1.2.1.1. Sentroblastik Variant:.....	6
2.1.2.1.2. İmmunoblastik Variant:.....	6
2.1.2.1.3. Anaplastik Variant:.....	6
2.1.2.1.4. Genetik:.....	6
2.1.2.1.5. İmmünofenotipler:.....	7
2.1.2.2. Büyük B-hücreli Lenfoma Tutulan Bölgeye Göre.....	7
2.1.2.2.1. Primer Mediastinal Büyük B-Hücreli Lenfoma (PMBL):.....	7
2.1.2.2.2. İntravasküler Büyük B-Hücreli Lenfoma (İBBHL):.....	7
2.1.2.2.3. Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması.....	8
2.1.2.2.4. Primer Kutanöz B Hücreli Lenfoma Bacak Tipi:.....	8
2.1.2.3. Büyük B-hücreli Lenfoma Histoloji, Fenotip veya Genotipe Göre.....	9
2.1.2.3.1. T-Hücresi/Histiositten Zengin Büyük B-Hücreli Lenfoma:.....	9
2.1.2.3.2. ALK Pozitif Büyük B-Hücreli Lenfoma:.....	9
2.1.2.4. EBV ve/veya Kaposi Sarkomu İlişkili Herpesvirüs/HHV8 ile Birlikte Olan Büyük B-Hücreli Lenfomalar.....	10
2.1.2.4.1. EBV Pozitif Diffüz Büyük B- Hücreli Lenfoma-NOS:.....	10
2.1.2.4.2. Kronik İnflamasyon İle İlişkili DBBHL:.....	10

2.1.2.4.3. Plazmablastik Lenfoma: .....	10
2.1.2.4.4. Primer Effüzyon Lenfoması:.....	11
2.1.2.4.5. Lenfomatoid Granulomatozis (LYG): .....	11
2.1.2.5. Sınıflandırılmayan Tipler: .....	12
2.1.2.5.1. MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 Değişiklikleri İçeren Yüksek Dereceli B-Bücreli Lenfoma: .....	12
2.1.2.5.2. Yüksek Dereceli B hücreli Lenfoma-NOS: .....	12
2.1.2.5.3. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma ve Hodgkin Lenfoma Arası Özellikler Taşıyan Sınıflandırılmayan B -Hücreli Lenfoma:.....	13
2.1.3. DBBHL Hastalarında Klinik.....	13
2.1.4.DBBHL Hastalarında Prognostik Faktörler .....	13
2.1.4.1. Biyolojik faktörler .....	15
2.1.4.2. DBBHL’de Prognostik Belirteç Olarak PET Görüntüleme: .....	16
2.1.5. DBBHL Hastalarında Tedavi .....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Hasta Grubu ve Yöntem .....	19
3.2. İstatistiksel Yöntem .....	20
4. BULGULAR .....	21
5.TARTIŞMA.....	29
6.SONUÇ.....	32
7.ÖZET .....	33
Kaynakça .....	37

## Tablolar Dizini

Tablo 1. DSÖ (2008-2016) -DBBHL: varyantlar, alt gruplar ve alt tipler/antiteler .....	5
Tablo 2 :IPI Skorları ve Yanıt Oranları .....	15
Tablo 3:Hasta Özellikleri.....	24
Tablo 4:Ortanca Sağkalım (Ay) .....	25

## Şekiller Dizini

Şekil 1:Tanı tarihinden itibaren OS .....	26
Şekil 2:Kurtarma tedavisinden itibaren OS.....	26
Şekil 3:Nüks LDH a göre 1.tedavi sonrası OS.....	27
Şekil 4:Nakil durumuna göre 1.tedavi sonrası OS.....	27
Şekil 5:Nakil Durumuna Göre Kurtarma Tedavisi Sonrası OS.....	28
Şekil 6:Düşük IPI ve yüksek IPI skoruna göre OS.....	28

## KISALTMALAR

**ABH:** Aktive B hücresi

**ALK:** Anaplastik lenfoma kinaz

**BL:** Burkitt Lenfoma

**BCL:** B cell leukemia/lymphoma

**CDKN2A:** Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A- p21

**CHOP:** Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednizon

**DBBHL:** Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

**DBBHL-NOS:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma, not otherwise specified

**DHAP:** Deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EBV:** Epstein-Barr virüs

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**EMA:** Epitelyal membran antijen

**ESHAP:** Etoposid, metilprednizolon, sitarabin, sisplatin

**FDG:** Flor-18 fluorodeoksiglukoz

**FOXP1:** Forkhead box P1

**GDP:** Gemsitabin, deksametazon, sisplatin

**GEP:** Gen ekspresyon profili

**GMB:** Germinal Merkez B

**HIV:** Human immunodeficiency virus

**HL:** Hodgkin Lenfoma

**ICE:** İfosamid, karboplatin, etoposid

**IGA:** İmmünglobülin A

**IGG:** İmmünglobülin G

**INK4A/ARF:** İnhibitor of cyclin-dependent kinase 4a/alternative reading frame

**IPI:** Uluslararası Prognostik İndeks

**IRF4:** İnterferon regulatory factor 4

**İBBHL:** İntravasküler Büyük B-Hücreli Lenfoma

**LDH:** Laktat Dehidrogenaz

**LYG:** Lenfomatoid Granülomatozis

**MALT:** Mucosa-associated lymphoid tissue

**MUM1:** Multiple myeloma oncogene 1

**MYC:** Myelocytomatosis

**NHL:** Non-Hodgkin Lenfoma

**NF-KB:** Nükleer faktör kappa B

**OKHT:** Otolog Kök Hücre Transplantasyonu

**OS:** Ortanca Genel Sağkalım

**PAX5:** Paired box gene 5

**PEL:** Primer Efüzyon Lenfoması

**PET:** Pozitron emisyon tomografisi

**PKBHL:** Primer Kütanoz B Hücreli Lenfoma

**PMBL:** Primer Mediastinal Büyük B-Hücreli Lenfoma

**PSSSL:** Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması

**R-CHOP:** Rituksimab, Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednizon

**RNA:** Ribonükleik asit

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**TART:** Tutulan Alan Radyoterapisi

**TP53:** Tümör proteini p53



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diffüz büyük B-hücreli lenfomalar (DBBHL) tüm Non-Hodgkin lenfomalarının %30-40'ını oluşturan büyük ve transforme B hücrelerden meydana gelen, heterojen bir tümör grubudur (1). İnsidansı yaşla artar ve ortalama tanı yaşı yedinci dekattır. De novo olarak ortaya çıkabileceği gibi indolent lenfomalardan da histolojik olarak transforme olabilir. Hastalık tipik olarak sistemik semptomlarla ilişkili, hızlı büyüyen nodal veya ektranodal kitle şeklinde ortaya çıkar (2). Yaklaşık %50-60 hasta ileri evrede başvurur. DBBHL kombinasyon kemoterapisi ile kür sağlanabilir. Ancak tedavisiz bırakılırsa 1 yıldan az yaşam süresine sahip agresif bir hastalıktır. Lokalize hastalık için 6 kür rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) tedavisi veya 3 kür R-CHOP ve tutulan alana radyoterapisi (TART) önerilmektedir. İleri evre DBBHL'da önerilen tedavi şekli 6-8 kür R-CHOP uygulamasıdır (3).

Primer tedaviye dirençli ya da nüks eden hastalara kurtarma kemoterapisi ve nakil uygulanmaktadır. Kurtarma kemoterapi rejimleri; GDP (gemsitabin, deksametazon, sisplatin), DHAP (deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin), ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid), ESHAP (etoposid, metilprednizolon, sitarabin, sisplatin) içermektedir. Kurtarma rejimlerine rituksimab eklenebilmektedir. Kurtarma tedavisi sonrası yanıt alınan hastalar otolog kök hücre nakline yönlendirilmektedir (4).

Bu çalışmada, takip ve tedavi ettiğimiz birinci tedavi sonrası refrakter ve nüks eden DBBHL hastalarının kurtarma tedavisi sonrası tedavi yanıtlarını ve ortanca genel sağkalım sürelerini incelemeyi, bunun yanında bulgularımızın mevcut literatür ile farkının olup olmadığını ve fark bulunursa bunun olası sebeplerinin araştırılmasını hedefledik. Bu değerlendirmeleri yaparken, tedaviye cevabın ve prognozun nasıl olacağını göstergesi olan durumların da incelenerek, ortanca genel sağkalım üzerine ve tedavi sonundaki yanıtla olan ilişkisi de incelenmiştir. Çalışmamızda tedaviye yanıtızsızlık, tedaviye kısmi yanıt, hastalığın ilerlemesi, tedavi sırasında ölüm ve tedavi sonrası nüks olay olarak kabul edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfomalar

#### 2.1.1. Non-Hodgkin Lenfomalara Genel Bakış

Lenfomalar, maligniteler içinde en küratif grubu oluşturmaktadır. Hodgkin lenfoma ve Non-Hodgkin lenfoma olmak üzere başlıca iki grup altında ayrılırlar (5). En sık görülen tipi Non-Hodgkin lenfoma (NHL)'lardır. NHL'lar heterojen bir gruptur. Öncü B hücre, öncü T hücre, olgun B hücre ve olgun T hücre gibi hemopoetik hücrelerin çeşitli farklılaşma basamaklarından kaynaklanırlar. Gelişim basamaklarından birinde kalarak malign hücreye dönüşüm gözlenir. Köken aldıkları farklılaşma basamaklarına göre farklı immünolojik, morfolojik ve klinik görünümlere sahiptir (6).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 70,000 yeni olgu saptanmaktadır. Tüm kanser türleri içinde görülme sıklığı açısından, kadınlarda altıncı, erkeklerde yedinci sıradadır. Diğer kanser türlerine göre insidansı son yıllarda artmaktadır. Bunun nedeni, AİDS, böcek ve bitkilere karşı kullanılan kimyasal zehirler, immüsupresif ilaç kullanımı gibi immüsupresyon sağlayan faktörlerdeki artış olduğu düşünülmektedir. En fazla artış yaşlı popülasyonda ve agresif alttiplerde olmaktadır (7).

Etyoloji tam olarak bilinmemektedir. Kimyasal öldürücü maddelerin kullanımında artış, sigara, saç boyaları ve diğer toksik maddelerin rolü net olarak gösterilememiştir. Bununla birlikte, özellikle bazı enfeksiyonlar ve immüsuprese kişiler yatkınlık oluşturmaktadır. Mekanizması ise tam olarak ortaya konulamamıştır (8).

İnsidansı artmakla birlikte, etkin tedavi ajanları sayesinde hastalığa bağlı ölüm oranı azalmakta ve 5 yıllık sağkalım oranı artmaktadır. Kansere bağlı ölümler içinde kadınlarda yedinci, erkeklerde dokuzuncu sıradadır.

NHL'ların büyük çoğunluğu B hücre kökenlidir. Tüm olguların %80-85 ini oluşturmaktadır. B- ve T/natural killer hücreli lenfomalar ise %15-20 oranındadır. B hücreli lenfomalar içinde yaklaşık %30-35 görülme sıklığı ile en çok DBBHL görülmektedir. Foliküler lenfoma ikinci en sık görülen alt tiptir ve yaklaşık olarak %25 oranındadır. Bunun yanında daha az oranda marjinal zon lenfoma, mantle cell lenfoma, MALT lenfoma gibi alt tipler bulunmaktadır (9).

### 2.1.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma: Patogenez ve Sınıflama

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), yetişkin NHL vakalarının yaklaşık yüzde 25'ini oluşturan non-Hodgkin lenfomanın (NHL) en sık görülen histolojik alt tipidir. DBBHL, olgun bir B hücresinden ortaya çıkar ve genellikle, iki farklı aktive B hücresi tipi olan sentroblast veya immünoblast benzeri hücrelerden oluşur. DBBHL'nin moleküler patojenezi karmaşıktır ve bu hastalık için nispeten spesifik olan genetik lezyonları (BCL6'nın yeniden düzenlenmesi gibi) ve diğer NHL varyantlarıyla paylaşılan moleküler değişiklikleri içerir. DBBHL' nin tanı kategorisinin morfoloji, genetik ve biyolojik davranış açısından heterojen olduğu giderek daha fazla takdir edilmektedir.

Morfolojik, biyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 sınıflaması DBBHL'leri morfolojik varyantlara, moleküler ve immünofenotipik alt gruplara ve farklı antitelere ayırmıştır (10). Ancak vakaların büyük bir kısmı halen biyolojik olarak heterojen olup ayırım için belirgin kabul edilebilir kriterleri taşımamaktadır. Bu vakalar Başka Şekilde Sınıflandırılmamış Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL-NOS) olarak sınıflandırılır. DBBHL-NOS, sınıflandırmada belirtilen alt tip veya antitelere uymayan DBBHL vakalarını kapsamaktadır (11).

2016 yılında DSÖ lenfoid neoplaziler sınıflaması revize edilmiştir (11). Bu revizyonda DBBHL için birtakım değişiklikler yapılmıştır. 2008 yılı DSÖ sınıflamasında, gen ekspresyon profili temeline dayanılarak DBBHL'larda, germinal merkez b hücre(GMB) benzeri ve aktive b hücre(ABH) benzeri olmak üzere iki moleküler alt grup varlığı kabul edilmiştir. Ancak gen ekspresyon profili rutin testlerle yapılmadığından ve bu alt grupları belirlemek için kullanılan immünohistokimyasal algoritmaların güvenilirliği sınırlı olduğundan moleküler gruplandırma isteğe bağlı bırakılmıştır. 2008 yılından bu yana yapılan çalışmalarda ABH benzeri DBBHL'lerin kötü seyrettiği ve bu seyrin düzeltilmesi için hedefe yönelik yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (12) (13). Önerilen yeni tedavi yöntemlerinin klinik pratiğe dahil edilip edilmeyeceğini belirlemek için prospektif çalışmalar devam etmektedir (14).

DSÖ lenfoid neoplaziler sınıflamasının 2016 revizyonunda da bu çalışmalara temel oluşturacak şekilde söz konusu bu iki moleküler alt tipin belirlenmesi zorunlu tutulmaktadır. 2008 DSÖ sınıflamasında genellikle 50 yaş üzerinde görülmesi nedeniyle "yaşlılığın EBV pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoması" adı verilen ve öneri olarak yer

almış antite, gittikçe artan sıklıkta daha genç hastalarda da görülmesi nedeniyle 2016 revizyonunda “EBV pozitif DBBHL-NOS” olarak modifiye edilmiştir.2008 DSÖ sınıflamasında “DBBHL ve Burkitt Lenfoma (BL) arası özellikler taşıyan, sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma” adı ile yer alan antite, 2016 revizyonunda kaldırılmış, yerine 2 yeni kategori oluşturulmuştur. Bunlardan birinde MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 gen değişiklikleri içeren vakalar yer almakta olup, bu grup “MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 değişiklikleri içeren yüksek gradlı B hücreli lenfoma” olarak isimlendirilmiştir. İkinci kategoride ise bu tür değişiklikler içermeyen, blastoid morfolojili, DBBHL ve BL arasında yer alan vakalar bulunmaktadır. Bu kategori “yüksek gradlı B hücreli lenfoma-NOS” olarak adlandırılmıştır (11).



**Tablo 1. DSÖ (2008-2016) -DBBHL: varyantlar, alt gruplar ve alt tipler/antiteler (11).**

DSÖ 2008 SINIFLAMASI	DSÖ 2016 SINIFLAMASI
<p>Diffüz büyük B hücreli lenfoma-NOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En sık morfolojik varyantlar <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sentroblastik</li> <li>○ İmmünoblastik</li> <li>○ Anaplastik</li> </ul> </li> <li>• Nadir morfolojik varyantlar</li> <li>• Moleküler alt gruplar* <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Germinal merkez B hücre benzeri(GMB)</li> <li>○ Aktive B hücre benzeri(ABH)</li> </ul> </li> <li>• İmmünohistokimyasal alt gruplar <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CD5 pozitif DBBHL</li> <li>○ Germinal merkez B hücre benzeri(GMB)</li> <li>○ Non-germinal merkez B hücre benzeri (non-GMB)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Diffüz büyük B hücreli lenfoma-NOS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En sık morfolojik varyantlar <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sentroblastik</li> <li>○ İmmünoblastik</li> <li>○ Anaplastik</li> </ul> </li> <li>• Nadir morfolojik varyantlar</li> <li>• <b>Moleküler alt gruplar*</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Germinal merkez B hücre benzeri(GMB)</b></li> <li>○ <b>Aktive B hücre benzeri(ABH)</b></li> </ul> </li> <li>• İmmünohistokimyasal alt gruplar <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CD5 pozitif DBBHL</li> <li>○ Germinal merkez B hücre benzeri(GMB)</li> <li>○ Non-germinal merkez B hücre benzeri (non-GMB)</li> </ul> </li> </ul>
<p>Diffüz büyük B hücreli lenfoma alt tipleri</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T hücrelerinden/histiyositlerden zengin büyük Bhücreli lenfoma</li> <li>• Santral sinir sisteminin primer diffüz büyük B hücreli lenfoması</li> <li>• Derinin primer diffüz büyük B hücreli lenfoması-bacak tipi</li> <li>• <i>Yaşlılığın EBV pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoması*</i></li> </ul>	<p>Diffüz büyük B hücreli lenfoma alt tipleri</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T hücrelerinden/histiyositlerden zengin büyük B hücreli lenfoma</li> <li>• Santral sinir sisteminin primer diffüz büyük B hücreli lenfoması</li> <li>• Derinin primer diffüz büyük B hücreli lenfoması-bacak tipi</li> <li>• <b>EBV pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma-NOS</b></li> </ul>
<p>Büyük B hücreli diğer lenfomalar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma</li> <li>• İntravasküler büyük B hücreli lenfoma</li> <li>• Kronik inflamasyon ile ilişkili diffüz büyük B hücreli lenfoma</li> <li>• Lenfomatoid granülomatozis</li> <li>• ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma</li> <li>• Plazmablastik lenfoma</li> <li>• HHV8 assosiyeli multisentrik Castleman hastalığı zemininde büyük B hücreli lenfoma*</li> <li>• Primer efüzyon lenfoması</li> </ul>	<p>Büyük B hücreli diğer lenfomalar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma</li> <li>• İntravasküler büyük B hücreli lenfoma</li> <li>• Kronik inflamasyon ile ilişkili diffüz büyük B hücreli lenfoma</li> <li>• Lenfomatoid granülomatozis</li> <li>• ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma</li> <li>• Plazmablastik lenfoma</li> <li>• <b>HHV8 pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma-NOS</b></li> <li>• Primer efüzyon lenfoması</li> </ul>
<p>Borderline vakalar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve Burkitt lenfoma arası özellikler taşıyan sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma*</li> <li>• Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma arası özellikler taşıyan sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MYCveBCL2ve/veyaBCL6değişiklikleriçe</b></li> <li>• <b>Yüksek gradlı B hücreli lenfoma</b></li> <li>• <b>Yüksek gradlı B hücreli lenfoma-NOS</b></li> <li>• Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma arası özellikler taşıyan sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma</li> </ul>

İtalik karakter ile yazılan histolojik tip, provizyonel antite.

\*Lenfoid neoplazilerin Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması 2016 revizyonunda değişikliğe uğrayan antiteler.

Bold yazılanlar 2016 sınıflamasında antite olarak kabul edilenler

### **2.1.2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL), Başka Şekilde Sınıflandırılmayan**

#### **2.1.2.1.1. Sentroblastik Variant:**

En sık görülen şeklidir. Orta-geniş lenfoid hücreler ovalden yuvarlağa kadar değişen çekirdeği bulunur ve veziküler kromatin içerir. Sitoplazması dar olarak görünmektedir. Değişik miktarda immunoblast içerir ancak %90'nın altındadır. Sentroblastik variant içinde çok loblu çekirdeği olan bir farklı çeşit daha bulunur ki bu daha çok primer kemik lenfomasında görülür (15) (16).

#### **2.1.2.1.2. İmmunoblastik Variant:**

Bu formda %90'dan fazla immunoblast içermesi gerekmektedir. İmmunoblastlar büyük çekirdekli, veziküler kromatinli, tek ve çekirdeğin ortasında yerleşmiş çekirdekçik içeren hücrelerdir. Bu hücrelerin sitoplazması geniştir ve bazen plazmasitoid farklılaşma gösterirler (15) (17).

#### **2.1.2.1.3. Anaplastik Variant:**

Bu hücreler büyük-çok büyük hücrelerdir. Pleomorfik yapıdaki çekirdekleri ile anaplastik büyük hücreli lenfomalara ve Reed-Sternberg hücrelerine benzeyebilirler. Lenf nodu tutulumu sinusoidal olabilir (15).

Nadir morfolojik varyantlar ise iğsi hücreli, taşlı yüzük hücreli, miksoid-fibriler stromalı, rozetli, kristal depolayan histiyositli, alveolar morfolojili, mikrovilluslu ve intrasinüzoidal yayımlı olmak üzere çeşitli yapısal özellikler içerebilir (10).

#### **2.1.2.1.4. Genetik:**

DBBHL tümörlerinin çoğunluğu genetik anormalliklere sahiptir, ancak tipik veya tanısal olan tek bir sitogenetik değişiklik yoktur. Çoğu tümör, immünoglobulin ağır ve hafif zincir genlerinin yeniden düzenlenmesini ve bu genlerin değişken bölgelerinin somatik mutasyonlarını gösterir (18) (19). Bunlar arasında t (14; 18)(%30), BCL6 (%20–%40), MYC geni (%10-15), FAS (%20) ve TP53 (%16) görülmektedir (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26).

### **2.1.2.1.5. İmmünofenotipler:**

DBBHL'nin immünofenotipi, histokimya veya akış sitometrisi ile teyit edilebilir. DBBHL'deki hücre hücreleri, CD45'ün yanı sıra, pan B hücresi antijenlerini (CD19, CD20, CD22, CD79a) ekspres eder. Tümörlerin %75'i, yüzey veya sitoplazmik monoklonal immünooglobulin ekspres eder. (Ig), çoğu kez IgM izotipidir. CD30 ekspresyonu, vakaların yaklaşık olarak %25'inde (özellikle anaplastik varyant) bulunur ve iyi prognoz göstergesidir (27). Nadiren, DBBHL'ler daha agresif hastalık ve daha kötü prognozla ilişkili bir bulgu olan CD5'i ekspres eder (28) (29). Çeşitli çalışmalarda DLBCL'nin %20 ila %80'i B hücreli lösemi / lenfoma (BCL2) proteinini ekspres eder (30) (31). B hücreli lenfoma, BCL-6 geninin yeniden düzenlenmesinden bağımsız olarak yaklaşık olarak %70 (BCL6) proteinini ekspres eder (32) (33). Yaygın olarak ifade edilen diğer işaretleyiciler arasında CD10 (vakaların %30 ila %60'ı) ve MUM1 / IRF4 (vakaların %35 ila %65'i) bulunur.

### **2.1.2.2. Büyük B-hücreli Lenfoma Tutulan Bölgeye Göre**

#### **2.1.2.2.1. Primer Mediastinal Büyük B-Hücreli Lenfoma (PMBL):**

Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma (PMBL), timik (medüller B) hücrelerden kaynaklandığı düşünülen agresif bir B hücreli lenfomadır. Sistemik diffüz büyük B hücreli lenfomadan (DBBHL) farklı olan ve klasik nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma (HL) ile bazı klinik ve biyolojik özellikleri paylaşan klinikopatolojik özelliklere sahiptir. Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma (PMBL) diffüz büyük B hücreli lenfomaların%7'sini (tüm non-Hodgkin lenfomaların%2,4'ünü) içerir (34) (35). Kadınlarda daha fazla görülür. Ortalama görülme yaşı 3.-4.dekattır (36). Tutulum yeri nedeni ile hastalar vena kava superior sendromu, frenik sinir felci, disfaji, ses kısıklığı, göğüs ağrısı veya öksürük ile hekime başvurabilirler (37). Biyopsi örneklerinde tümör soluk veya "açık" sitoplazmalı değişken nükleer özelliklere sahip, sentroblastları, büyük sentrositleri veya multiloblanmış hücreleri andıran büyük hücrelerden oluşur (38). Tümör hücreleri B hücresi ile ilişkili antijenleri (CD19, CD20, CD22, CD79a) ve CD45 ekspres eder ve CD5 ve CD10 negatiftir. CD30 ise zayıf pozitifdir (39).

#### **2.1.2.2.2. İnvasküler Büyük B-Hücreli Lenfoma (İBBHL):**

Küçük bir damarın, özellikle kılcal damarlar ve post-kapiller venüllerin lümeni içindeki lenfoma hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize, büyük bir ekstrasvasküler tümör kitlesi

veya periferik kanda lenfoma hücreleri olmaksızın görülen B hücreli lenfomaların nadir görülen alt tipidir. Tutulan organın damar lümeninde büyük lenfoma hücreleri görülür. Bu hücreler doku ve lenf nodunda bulunmaz. Hücreler CD20 pozitifdir. İBBHL çoğunlukla altıncı ve yedinci dekatta görülür. Hastalar çoğunlukla ateş ve hastalığın multifokal olması nedeni ile farklı semptolardan yakınırırlar. Sıklıkla SSS ve deri nadir olmayarak akciğer, böbrek ve adrenal bezler tutulur. Hastalarda demans, delirium, nöbet, myelopati, poliradikülopati, peripheral nöropati ve myopati görülebilir. Bazen tanı otopside konmaktadır (40).

#### **2.1.2.2.3. Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması**

Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL), sistemik hastalık kanıtı olmaksızın beyin, leptomeningler, gözler veya omurilik tutan, ektranodal non-Hodgkin lenfomanın nadir bir varyantıdır. Erkeklerde ve kadınlarda eşit olark görülür. PSSSL gelişimi için en önemli risk faktörü immün yetmezliktir. Bunlar arasında HIV enfeksiyonu, iyatrojenik bağışıklık baskılanması ve ataksi-telanjiyepektazi, Wiskott-Aldrich sendromu, şiddetli kombine ve yaygın değişken immün yetmezlikler dahil olmak üzere konjenital immün yetmezlik ve X'e bağlı lenfoproliferatif hastalıklar bulunur (41) (42). Son zamanlarda insidansı artmıştır. Bunun nedeni HIV enfeksiyonunun artmasına bağlanmıştır. Hastalarda CD19+, CD20+, CD79a+ saptanır. BCL-6 sık olarak SSS lenfomasında görülürken CD10 genellikle negatiftir. PSSSL'li olguların yaklaşık %80-90 kadarında IRF4/MUM1 ifade edilmektedir. EBV yapısal olarak negatiftir ancak HIV enfeksiyonuna bağlı immün yetersizlik durumunda EBV pozitif olabilir (43) (44).

#### **2.1.2.2.4. Primer Kutanöz B Hücreli Lenfoma Bacak Tipi:**

Primer kutanöz B hücreli lenfoma (PKBHL), tanı anında ve ilk evreleme değerlendirmesinin tamamlanmasından sonra deride herhangi bir hastalık belirtisi olmadığına ciltte bulunan B hücreli lenfoma vakalarını ifade eder. PKBHLnin üç ana alt türü vardır: 1)Primer kutanöz follikül merkezi lenfoma,2) Primer kutanöz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi,3) Ektranodal marjinal bölge B hücreli lenfoma kategorisinde yer alan primer kutanöz marjinal zon lenfoması. Lezyonlar genellikle nodüller şeklinde görülür, daha nadir plak, cilt altında kitle veya cilt ülseri şeklinde karşımıza çıkar. Lezyonlar sıklıkla birden fazladır ve bazen her iki bacakta görülür. Histolojik olarak sıklıkla sentroblastik tip görülür ve BCL-2+ (foliküler lenfomanın tersine), IRF/MUM1+, forkhead box P1 (FOXP1)+ tespit edilir (45).



### **2.1.2.3. Büyük B-hücreli Lenfoma Histoloji, Fenotip veya Genotipe Göre**

#### **2.1.2.3.1. T-Hücresi/Histiyosit Zengin Büyük B-Hücreli Lenfoma:**

Tüm DBBHL vakalarında infiltre edici reaktif T hücreleri ve makrofajlar (histiyositler) vardır, ancak bazı tümörlerde bu hücreler baskındır. Bu, T hücresi veya histiyosit bakımından zengin büyük B hücreli lenfomadır. Neoplastik büyük B hücreleri tipik olarak hücrelerin <math>\leq 10\%</math>’unu oluşturur. Bu hastalar daha çok genç hastalardır (ortalama 46 yaş). Hastalık daha çok erkeklerde görülürken B semptomu, dalak, karaciğer ve kemik iliği tutulumu sık olarak görülmektedir (46). Morfolojik olarak bakıldığında tüm lenf nodu yapısını yok eden T hücreleri ve histiyositlerle birlikte sentroblastik, immunoblastik veya lenfosit baskın Hodgkin hastalığında görünen ‘popcorn’ tipi malin hücreler görülür. Büyük hücreler tipik olarak CD45, CD20 ve CD79 pozitif boyanırlar. Bu boyama önemlidir çünkü hücrelerin küçük bir kısmı B hücrelerinden oluşmaktadır. C15 ve CD30 ile boyama olmaması hastalığın Hodgkin hastalığından ayırımında ve CD21+ foliküler dentritik bağın olmaması ile nodular lenfosit-predominan Hodgkin hastalığından ayırımında yardımcı olur. Bunun yanında nodular lenfosit-predominan Hodgkin hastalığında tespit edilen, lenfosit ve histiyositlerin etrafında bulunan CD57+ rozetlerin olmaması da bu hastalıktan ayırımında önemlidir (47) (48).

#### **2.1.2.3.2. ALK Pozitif Büyük B-Hücreli Lenfoma:**

Anaplastik büyük hücreli lenfoma, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) sentezleyen T veya null-hücre fenotipinde olabilmektedir. Bu tümörler anaplastik morfolojide olup CD30 ekspresyon ederler. ALK+ büyük B-hücreli lenfomalar ise çok nadir görülür ALK sentezler ve sıklıkla t(2;17) ile birlikte (49). ALK+ büyük B-hücreli lenfoma anaplastik morfoloji sıklıkla immünoblastik veya plazmablastik tipte görülürler. Malin hücreler tipik olarak CD20 ve CD79a ekspresyonu yapmazlar CD45 ise hafif pozitif boyanır. Bu hücreler sitoplazmik tek tip immunoglobulin sentezlerler (sıklıkla IgA daha az IgG). Bu hastalarda görülen malin hücreler genellikle CD30 negatiftir ve ilginç olarak epitelyal membran antijen (EMA) ve hatta sitokeratin dahi pozitif olabilir. Bu lenfoma nadir olup CD45 ve CD20 negatif olması nedeni ile tanıda zorluk oluşturması ve rituksimab tedavisine yanıtız olması açısından önemlidir (50).

#### **2.1.2.4. EBV ve/veya Kaposi Sarkomu İlişkili Herpesvirüs/HHV8 ile Birlikte Olan Büyük B-Hücreli Lenfomalar**

##### **2.1.2.4.1. EBV Pozitif Diffüz Büyük B- Hücreli Lenfoma-NOS:**

Yaşlıların EBV-pozitif DBBHL'sinin yerine 2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına eklenen bir DBBHL varyantıdır. Aksi belirtilmedikçe, her yaştan kişilerde ortaya çıkabilir (11) (51). Bu bilinen immün yetmezlik veya önceden lenfoma olmayan hastalarda görülen bir klonal B hücresi lenfoproliferatif bozukluktur. Daha spesifik bir tanı verilebilen EBV-pozitif B hücre lenfomalarını içermez(örneğin lenfomaid granülomatozis). Histolojik olarak, içinde transforme immünoblast, tek veya çok çekirdekli Reed Stenberg benzeri hücreler ve değişik derecede plazmablastların bulunduğu çok geniş bir spektrum gösterirler. Çok sık olarak bölgesel nekroz bulundurulur. Sıklıkla CD20, CD79a, PAX5 ve IRF4/MUM1 ekspresyonu yapan malign hücreler, CD10 veya BCL6 negatif olarak tespit edilirler. EBV RNA malign hücrelerde in situ hibridizasyon ile tespit edilebilir. Bunun yanında EBV latent membran proteini malign hücrelerde olguların %94'ünde ve EBV nükleer antijen-2 olguların %28'inde tespit edilir (52) (53) (54) (55).

##### **2.1.2.4.2. Kronik İnflamasyon İle İlişkili DBBHL:**

Piyotoraks ilişkili DBBHL olarak da bilinen kronik enflamasyon ile ilişkili DBBHL, tipik olarak on yıldan uzun piyotoraks geçmişi olan hastalarda gelişir; Benzer tümörler diğer kronik inflamasyon bölgelerinde ortaya çıkabilir (56). Bu tümörler Epstein-Barr virüsü (EBV) -pozitifdir ve EBV ile latent olarak enfekte edilmiş post-germinal merkez B hücrelerinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Kronik inflamasyon ile ilişkili DBBHL dünya çapında görülür, ancak Japonya ve Çin'de daha sık görülür. Klinik olarak agresif seyredir. Bazı büyük serilerde CHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) tedavisinin rituksimab öncesi dönemde beş yıllık sağkalım oranı %20 ila %35'tir (57).

##### **2.1.2.4.3. Plazmablastik Lenfoma:**

Plazmablastik lenfomanın tümör hücreleri, tipik olarak, genellikle tek bir nükleol olan büyük, eksantrik olarak yerleştirilmiş nükleuslara ve birlikte "plazmablast benzeri" bir görünüm oluşturan bol bazofilik sitoplazmaya sahiptir. Diğer morfolojik varyantların aksine, plazmablastik tümörler immünofenotipik olarak farklıdır. Spesifik olarak, bu tümörler tipik DBBHL'de (örn. CD20 ve CD79a) bulunan pan-B hücre markerleri yerine plazma hücre belirteçlerini (örneğin CD138) eksprese eden geç B hücrelerinden oluşur. Bu

gruba ait bazı tümörlerin ayırıcı genetik veya klinikopatolojik özellikleri vardır. Örneğin, orofaringeal plasmablastik lenfomalar, HIV pozitif bireylerde en sık görülür ve sıklıkla Epstein-Barr virüsü için pozitifdir. Plasmablastik lenfomanın bir başka nadir genetik alt tipi ALK tirozin kinaz geninin yeniden düzenlemelerine sahiptir. Bu tümörlerin plazmada hücrenel farklılaşması nedeniyle, kemik iliğini içerdiklerinde anaplastik miyelomla kolaylıkla karışabilirler.

#### **2.1.2.4.4. Primer Effüzyon Lenfoması:**

Primer efüzyon lenfomasının (PEL) malign hücreleri, hücre yüzeyi CD38 ekspres eden ve insan herpesvirüs-8'den genomik malzeme içeren monoklonal B hücreleridir. PEL'li tüm hastalarda HHV-8 enfeksiyonu vardır. Bu hastalarda sıklıkla birlikte EBV enfeksiyonu da bulunmaktadır. Primer santral sinir sistemi lenfomasında primer rolün aksine, PEL de lenfomatöz transformasyonda EBV'nin önemi belirsizdir. PEL vakalarının ezici çoğunluğu, HIV ile enfekte hastalarda görülür. Bununla birlikte, bu lezyon HIV enfeksiyonu yokluğunda ortaya çıkabilir ve nadiren solid organ transplantasyonunu takiben ve kronik hepatit C virüsü enfeksiyonunda görülür. Primer efüzyon lenfomalı hastaların yaklaşık %50'sinde birlikte Kaposi sarkomu da görülür ve bazı hastalar multisentrik Castleman hastalığı ile birliktelik gösterir (58) (59).

Primer efüzyon lenfomanın (PEL) klinik belirtileri hastalığın yaygınlığına ve dağılımına bağlıdır. PEL, plevra (% 60- 90), perikardiyum (%30), periton (% 30 - %60), eklem boşlukları ve nadiren meningesde dahil olmak üzere serozal yüzeylerden kaynaklanır (60) (61) (62) (63). En çok etkilenen hastalar, yüksek dereceli, malign lenfositleri içeren, ancak saptanabilir bir kitle lezyonu olmayan semptomatik seröz efüzyonla ortaya çıkarlar. Bu nedenle, hastalar genellikle dispne (plevral veya perikardiyal efüzyonlardan), abdominal distansiyon (assitlerden) veya eklem şişmesi gibi sıvı birikimi ile ilgili semptomlar gösterirler. Primer efüzyon lenfoması saldırgan gidişlidir ve prognozu kötüdür. Beklenen ortalama yaşam süresi 6 ay ile sınırlıdır (64) (61).

#### **2.1.2.4.5. Lenfomatoid Granulomatozis (LYG):**

Lenfomatoid granülomatozis Epstein-Barr virüsü EBV-pozitif T hücresi açısından zengin, klinik ve patolojik olarak DBBHL'den farklı bir büyük B hücreli lenfomadır (65) (51). Hastalar tipik olarak öksürük (% 60) ateş (% 60), döküntü / nodül (% 40), halsizlik (% 35), kilo kaybı (% 35), nörolojik anormallikler (% 30), dispne (% 30) veya göğüs ağrısı

(%15) ile başvururlar (66). Ekstranodal hastalık yaygındır. Çoğu hastada akciğer tutulumu mevcuttur. Sıklıkla tutulan diğer yerler arasında böbrek, karaciğer, beyin ve deri bulunur. Lenf düğümleri ve dalak çok nadiren tutulur. Altta yatan primer veya sekonder immün yetmezlik LYG gelişimi için bir risk faktörüdür. Histolojik olarak infiltratlar genellikle lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve histiyositlerin pleomorfik bir arka planında sadece birkaç atipik büyük B hücresi ile birlikte geniş nekroz alanları göstermektedir; infiltrat hem anjiyosentrik hem de anjinoinvaziv olabilir. Pulmoner nodüller santral nekroz ve kavitasyon sergileyebilir.

LYG'in klinik seyri farklılık gösterir. Bazı hastalarda artma ve azalmalarla birlikte seyrederek ve nadiren spontan remisyona girer. Genel olarak LYG hızlı gidişli bir hastalık olup ortalama sağkalım 2 yıldan daha azdır (67) (68).

#### **2.1.2.5. Sınıflandırılmayan Tipler:**

##### **2.1.2.5.1. MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 Değişiklikleri İçeren Yüksek Dereceli B-Bücreli Lenfoma:**

Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve Burkitt lenfoma arası özellikler taşıyan sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma adıyla 2008 DSÖ sınıflamasında olan hastalık 2016 DSÖ sınıflamasında MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 değişiklikleri içeren yüksek gradlı B hücreli lenfoma ve Yüksek gradlı B hücreli lenfoma-NOS olarak iki başlık altında sınıflandırılmıştır

Bu lenfomanın immünofenotiplendirmesi Burkitt lenfomaya benzerdir ve B hücresi antijenleri (CD19, CD20, CD22, CD79a) yanında CD10 ve BCL6 ifadesi de hücrelerde görülür. IRF4/MUM1'in hücre ifadesi görülmezken, hücrenin BCL2 ifadesi zayıf, güçlü veya hiç olmayabilir. Hastaların yaklaşık %35 ile %50'si arasında MYC geni yeniden düzenlenmesi görülür. Bu lenfomaların klinik davranışı çok saldırgan olup, sıklıkla kemik iliği, periferik kan ve SSS tutulumu ile birlikte dir. Tedaviye bakmaksızın bu hastaların prognozu oldukça kötüdür (15).

##### **2.1.2.5.2. Yüksek Dereceli B hücreli Lenfoma-NOS:**

DBBHL ve Burkitt lenfoma arasında ara morfolojik özelliklere sahip olan ve MYC, BCL2 ve BCL6'daki yeniden düzenlemelerin bulunmadığı vakalar aksi belirtilmedikçe yüksek dereceli B hücreli lenfoma olarak sınıflandırılmaktadır.

### **2.1.2.5.3. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma ve Hodgkin Lenfoma Arası Özellikler Taşıyan Sınıflandırılmayan B -Hücreli Lenfoma:**

T hücresi ve histiyosit zenginliği olan büyük B hücre lenfoma varyantının bazı vakaları, lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfomaya benzeyebilir (69) (48). Klasik Hodgkin lenfomanın lenfosit yönünden zengin alt tipi, genellikle CD15 ve CD30 gibi klasik Hodgkin lenfoma formlarına özgü belirteçler ve %40 oranında tespit edilebilen Epstein-Barr virüsünün varlığı ile daha kolay ayırt edilir. Bir hastada zaman içinde farklı noktalarda bu tümör tiplerinin her ikisinde görülebilir. Bu durum klasik Hodgkin lenfoma ile bazı genetik ve immünofenotipik özellikleri paylaşan primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma hastalarında en sık ortaya çıkar.

### **2.1.3. DBBHL Hastalarında Klinik**

DBBHL'li hastalar tipik olarak çoğu kez boyun, batin veya mediastende hızla büyüyen semptomatik bir kitle ile başvururlar. Ancak vücudun herhangi bir yerinde kitlesel bir lezyon ile de başvurabilirler (70) (71). Hastaların yaklaşık %30'unda sistemik B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri) gözlenir. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) hastaların yarısında normalin üzerindedir. Hastaların yaklaşık %60'ı ileri evre DBBHL (genellikle evre III ya da IV hastalık) ile başvururken, %40'ı genellikle bir ışınlama alanı içinde yer alabilecek şekilde daha fazla lokalize hastalığa sahiptir. Kemik iliği vakaların %30'unda tutulmuştur (35) (34) (72).

Olguların %40'da ektranodal ekstramedüller dokuda hastalık ortaya çıkar (73). Primer ektranodal hastalığın en yaygın tutulum bölgesi mide / gastrointestinal sistemdir. Ancak hastalık, testis, kemik, tiroid, tükürük bezleri, bademcik, deri, karaciğer, meme, adrenaller böbrekler, burun boşluğu, oküler, adneks, paranazal sinüsler, uterus, serviks, vajina ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere hemen hemen her dokuda ortaya çıkabilir (74) (75).

### **2.1.4.DBBHL Hastalarında Prognostik Faktörler**

Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) 1993 yılında doksorubisin içeren kemoterapi rejimleri ile tedaviyi takiben agresif non-Hodgkin lenfoma (örn: DBBHL) olan hastalarda sağkalımı öngören ön tedavi özelliklerini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu klinik değerlendirmede, hastalığın evresi III/IV, normalin üzerinde LDH, yaş >60 yıl, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu  $\geq 2$  ve 1'in üzerinde

ekstranodal bölge tutulumu değerlendirilerek skorlama yapılır. Bu skorlama yapılırken her bir etkene 1 puan verilerek 0 ile 5 arasında bir değer bulunur. IPI skoru yüksekliği daha kısa genel sağkalım (OS) veya relapsız sağkalım ile önemli ölçüde korele olduğu bulunmuştur (76).

Ancak IPI skorlama sistemi rituksimab kullanımından önce geliştirildiği için tedavide rituximab kullanımının IPI skorunu etkileyip etkilemediği Shen ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Bu çalışmada Shen ve arkadaşları geriye dönük olarak rituximab alan 365 DBBHL hastasını değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda IPI skorunun prognoz değerlendirmesinde halen değerli olduğu anlaşılmıştır. Ancak bu çalışmada 4 farklı grup yerine çok iyi, iyi ve kötü olmak üzere 3 farklı grup oluşturulmuştur (Tablo2). Bu çalışma sonunda hastalısız sağkalımla ilgi olan beklenen oranlarda açıklanmıştır. Beklenen 4 yıllık hastalısız sağkalım oranları, risk faktörü olmayan hastalar için > %90 bulunurken bu oran 1-2 risk faktörü ve  $\geq 3$  risk faktörü bulunan hastalar için sırası ile 80% ve 50% saptanmıştır (77). Ancak günümüzde, prospektif olarak yapıldığı için ve ölçümü onaylandığı için uluslararası IPI kullanılmaktadır (78).

**Tablo 2 :IPI Skorları ve Yanıt Oranları (79) (80).**

Risk Grubu	Risk Sayısı (IPI)	Tam Yanıt Oranı (%)	5 yıllık Toplam Sağkalım Oranı (%)
Tüm yaşlarda IPI skoru			
Düşük	0-1	87	73
Düşük Orta	2	67	51
Yüksek Orta	3	55	43
Yüksek	4-5	44	26
Yaş ile uyumlu IPI skoru ≤ 60 yıl			
Düşük	0	92	83
Düşük Orta	1	78	69
Yüksek Orta	2	57	46
Yüksek	3	46	32
Yeniden Düzenlenmiş IPI			
Risk Grubu	Risk Sayısı	4 yıllık Hastalısız Sağkalım Oranı (%)	5 yıllık Toplam Sağkalım Oranı (%)
Çok İyi	0	94	94
İyi	1, 2	80	79
Kötü	3-5	53	55

#### 2.1.4.1. Biyolojik faktörler

IPI skollama sistemi dışında, lösemi ve lenfoma moleküler profillemeye projesi ile DNA microarray yöntemi lenfoma biyopsilerinin gen ekspresyon analizleri yapılmıştır. Bu çalışma sonunda biyolojik olarak farklı ve prognostik olarak anlamlı DBBHL subgrupları elde edilmiştir. Gen ekspresyon profili germinal merkeze benzeyen DBBHL germinal merkez variant olarak isimlendirilirken, diğer bir altgrup aktive B hücrelerine benzediği için aktive B hücresi variant olarak isimlendirilmiştir. Germinal merkez B hücre tipi (GMB) normal bir germinal merkez B hücresine benzeyen bir Gen ekspresyon profili(GEP) vardır. GMB tümörleri, vakaların yaklaşık% 30 ila %40'ında t (14; 18) translokasyon bulunmakta ve standart R-CHOP tedavisi ile beş yıllık sağkalım oranının

daha yüksek olduğunu göstermektedir. Aktive B hücre tipi (ABH) aktive bir B hücresine benzeyen bir GEP bulunur. Bu tümörler muhtemelen plazmasitik farklılaşmanın erken aşamalarına başlamış olan bir post-germinal-merkez B hücresinden elde edilir. ABH tümörleri sık sık trizomi 3, INK4A / ARF'yi kodlayan CDKN2A'nın delesyonunu ve anti-apoptotik nükleer faktör kappa B'nin (NF-kB) yolunun yapısal aktivasyonunu gösterir ve nadiren t (14; 18) translokasyonuna sahiptir. GMB tümörleri ile karşılaştırıldığında, ABH tümörleri standart R-CHOP'u takiben beş yıllık sağkalımın düşük oranlarıyla ilişkilidir (81) (82).

#### **2.1.4.2. DBBHL'de Prognostik Belirteç Olarak PET Görüntüleme:**

Pozitron emisyon tomografinin (PET) kullanıma girmesi ile birlikte, DBBHL hastalarının prognozunun değerlendirilmesinde PET'in yeri araştırılmıştır. Özellikle tedavinin ara döneminde çekilen PET BT'nin prognostik önemi araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Spaepen ve arkadaşları prospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, 70 DBBHL hastası incelenmiş ve doksorubusin temelli tedavinin 3-4. siklusunda hastalara PET BT taraması yapılmıştır. Bu çalışmanın sonunda PET pozitif 33 hastanın hiçbirinde sürekli tam yanıt elde edilememişken, 37 negatif PET BT sonucu elde edilen hasta grubunun 31'inde sürekli tam yanıt elde edilmiştir. Buna göre, DBBHL'da PET BT ile ara değerlendirmenin, progresyosuz sağkalım ve toplam sağkalım açısından IPI'den daha güçlü bir prediktör olduğu yorumu ortaya konmuştur (83).

Diğer bir çalışma Dupuis ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışmada DBBHL hastalar tedavilerinin 2. ve 4. kürlerinde PET ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %49'u rituximab alırken %51'inin almadığı belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda 5 yıllık olaysız sağkalım PET pozitif hastalarda %36 bulunurken PET negatif hastalarda %80 bulunmuştur ve aynı bulgular rituximab alan ve almayan grup için de aynı bulunmuştur (84). Ancak başka bir çalışmanın sonucunda daha farklı bulgular ortaya çıkmıştır. Bu çalışma 98 YBBHL'li hasta 4 kür R-CHOP almıştır ve 4. siklus tedavi sonunda PET BT çekilerek değerlendirme yapılmıştır. PET negatif olanlara 3 kür ICE ile pekiştirme tedavisi verilmiştir. PET pozitif olanlarda ise biyopsi yapılmış, biyopsisi negatif gelene yine 3 kür ICE verilirken pozitif gelene 3 kür ICE sonrası otolog kök hücre nakli yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda PET sonucu negatif olan 59 hastanın 51'inde progresyonsuz sağkalım 44 ay tespit edilmiştir. PET pozitif tespit edilen 38 hastaya yeniden biyopsi yapıldığında ise bu hastalardan 33'ünde DBBHL tespit edilmemiştir ve bu hastaların



26'sında progresyonsuz sağkalım elde edilmiştir. Progresyonsuz sağkalımın PET pozitif biyopsi negatif hastalar arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir (85). Tüm bu bulgular birleştirildiğinde PET ile ara değerlendirmenin anlamlı olabileceği ancak pozitif PET sonucunun biyopsi ile kanıtlanması gerektirebileceği belirtilmiştir.

### **2.1.5. DBBHL Hastalarında Tedavi**

Diffüz Büyük B hücre lenfoması (DBBHL), non-Hodgkin lenfomanın (NHL) en sık görülen histolojik alt tipidir ve NHL'li hastaların yaklaşık 1/3 ünü oluşturur. Tedavi edilmediği takdirde sağkalımın bir yıldan az olduğu agresif bir NHL'dir (9).

DBBHL tedavisinde 1970'li yıllardan sonra CHOP tedavisi standart hale gelmiştir. 1980'li yıllarda bu tedavi rejimi yerine birçok birleşim tedavileri denenmiştir özellikle ileri evre hastalarda artmış tam yanıt ve yaşam süresi elde edilse de bu tedavilerin CHOP tedavisine göre daha toksik ve maliyetli olduğu görülmüştür (86) (87). 1997 yılında CD20 antijenine karşı geliştirilmiş olan rituksimabın tedaviye eklenmesi ile R-CHOP tedavisi DBBHL tedavisinde standart hale gelmiştir. Rituksimab CD20' ye bağlanarak lenfoma hücrelerinin parçalanmasına yol açmaktadır. Lenfoma hücrelerinin parçalanması kompleman aracılı hücre ölümü, antikor bağımlı hücrel toksisite ve apoptozun direkt olarak uyarılması ile oluşmaktadır. Tüm bunlara ek olarak rituksimabın kemoterapi ile sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir (88).

DBBHL'nin başlangıç tedavisi hastalığın derecesine bağlıdır. DBBHL'li hastalar genel olarak, bir ışınlama alanı içinde tümörün bulunup bulunmamasına bağlı olarak, sınırlı evre ya da ileri evre hastalık olarak sınıflandırılır. Sınırlı evre hastalık (genellikle Ann Arbor evre I veya II) DBBHL'li hastaların % 30 ila %40'ını oluşturmaktadır. Sınırlı evre DBBHL, kısaltılmış sistemik kemoterapi (üç kür), rekombinant anti-CD20 antikor rituksimab (R-CHOP) ve dahil alan radyasyon terapisinden oluşan birleşik modalite tedavisi ile tedavi edilir. Alternatif olarak, radyasyon terapisi olmaksızın tam kurs (altı ila sekiz kür) sistemik kemoterapi ve rituximab (R-CHOP) kullanılabilir. İleri evre hastalık (genellikle Ann Arbor evre III veya IV) bir ışınlama alanı içinde yer almaz. İleri evre hastalık DBBHL'li hastaların % 60-70'ini oluşturmaktadır. İleri evre DBBHL öncelikle sistemik kemoterapi ve rekombinant anti-CD20 antikor rituksimab (R-CHOP) ile tedavi edilir.

DBBHL hastaları R-CHOP başlangıç tedavisine çok iyi yanıtlar verse de hastalık halen tekrarlayabilmektedir. Hastalığın tekrarladığı durumlarda standart yaklaşım kurtarma tedavisi ve arkasından otolog kök hücre naklidir (78). Kullanılan birçok kurtarma tedavi rejimleri bulunmaktadır ve bunlar arasında ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid), ESHAP (etoposid, metil prednisolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin), DHAP (dekzametazon, sisplatin, sitarabin), GDP (dekzametazon, sisplatin, gemsitabin) sayılabilir. Bu tedavilerin birbiri üzerine olan üstünlükleri halen tartışma konusudur ancak bu tedavilere rituksimab eklenmesi ile daha iyi sonuçlar alınmıştır (89). Örneğin yapılan bir çalışma sonunda RDHAP ve DHAP karşılaştırılmış ve RDHAP ile hastaların %75'inde yanıt alınırken diğer kolda bu oran %54 saptanmıştır. RDHAP alan hastaların 2 yıllık progresyonsuz sağkalımı %52 bulunurken DHAP alan kolda %31 tespit edilmiştir (90). RESHAP tedavisi ile yapılan çalışmanın sonucuna göre daha önce rituximab tedavisi alan hastalarda tam yanıt ve tüm yanıt oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Daha önce rituximab alan hastalarda otolog nakil sonrası progresyonsuz 3 yıllık sağkalım %17 bulunurken rituximab almayan hastalarda %57 bulunmuştur (91).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu ve Yöntem

KOÜ Tıp Fakültesi hematoloji arşivinde 2007-2018 yılları arasında takip edilen DBBHL tanısı almış ilk kemoterapi sonrası refrakter ve nüks edip kurtarma tedavisi verilen 31 erkek 20 kadın toplam 51 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma geriye dönük inceleme yöntemi ile dosya taraması şeklinde yapılmıştır. Hastaların tanısı immünohistokimyasal olarak lenf nodu biyopsisi ve/veya kemik iliği biyopsisi ile konmuştur. Hastaların tamamının evrelemesi bilgisayarlı tomografi (BT), PET-BT ve kemik iliği biyopsisi ile yapılmıştır. Tüm hastaların başlangıç evreleri (Ann Arbor) ve uluslararası prognostik skorlama indeksi (IPI) değerlendirilerek kaydedilmiştir. Bu klinik skorlamaya göre, hastalığın evresi III/IV, normalin üzerinde LDH, yaş >60 yıl, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu  $\geq 2$  ve 1'in üzerinde ektranodal bölge tutulumu değerlendirilerek skorlama yapılmıştır. ECOG performans değerlendirmesi 0= semptomsuz hasta, 1= hasta ayakta gündelik işlerini yapabiliyor ancak ağır fiziksel aktiviteler sınırlı, 2= hasta günün yarısından azında yatağa bağımlı, 3= hasta günün yarısı veya yarısından fazla yatağa bağımlı, 4= hasta kronik olarak yatağa bağımlı ve günlük ihtiyacını yardım ile gerçekleştirmektedir şeklinde sıralanmaktadır. IPI skorlaması yapılırken her bir etkene 1 puan verilerek 0 ile 5 arasında bir değer bulunmuştur. Buna göre hastalar düşük riskli (skor 0-1), orta (skor 2-3), yüksek (skor 4-5) olarak sınıflandırılmıştır. Tüm hastalar tedavi sonunda, tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla yeniden BT ve PET-BT ile değerlendirilmiştir. Tonsillerin lenfoma ile tutulumu, lenf nodu dışı tutulum olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi sonundaki cevapları NHL Uluslararası Çalışma Grubunun kriterlerine göre yapılmıştır (92). Buna göre hastaların cevap kriterleri şu şekilde değerlendirilmiştir.

**1) Tam iyileşme:** Hastalık ve hastalıkla ilgili semptomların olmaması.

Hastaların BT ve PET BT görüntülemelerinde patolojik boyutta LAP olmaması ve FDG tutulumu olmaması.

Tedavi öncesi kemik iliği tutulmuş ise tamamen iyileşmesi.

**2) Kısmi iyileşme:** Tedavi sonrasında ölçülen lenf düğümü çapında en az %50 küçülme.

Tedavi sonrası PET BT’de en az tutulan bir bölgede pozitif FDG bulunması. Lenf düğümü, dalak veya karaciğerde boyut artışı olmaması. Hastalık tarafından infiltre edilmiş yeni bölgenin olmaması.

**3) Kararlı hastalık:** Tam, kısmi veya ilerleyici hastalık bulgularının olmaması.

PET BT ve BT yeni hastalıklı bölgelerin tespit edilmemesi.

**4) Tekrarlayan/İlerleyici hastalık:** uzun eksenini 1,5 cm den fazla olan yeni ortaya çıkmış lenf düğümü. Eğer uzun eksenini 1,1 -1,5 cm arasında ise bu durumda kısa eksenini 1 cm’den fazla ise patolojik kabul edilir.

Daha önce tanımlanmış lenf düğümünde uzun eksende %50’den veya kısa eksende 1 cm’den fazla büyüme.

Daha önce etkilenmeyen bölgede FDG tutulumunun artması (diğer modalitelerle doğrulandıktan sonra).

Kemik iliğinin yeniden veya yeni tutulumu.

Çalışmamızda; hastaların evrelere göre yanıtları karşılaştırılmış, bunun yanında genel sağkalım analizi yapılmıştır. Tedaviye yanıtızsızlık, tedaviye kısmi yanıt, hastalığın ilerlemesi, tedavi sırasında ölüm ve tedavi sonrası nüks olay olarak kabul edilmiştir.

### **3.2. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel analiz Windows için SPSS 24 programı kullanılarak yapılmıştır. Sağkalım analizi Kaplan Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki sağkalım arasındaki farklar univariant analiz içinde long-rank testi kullanılarak yapılmıştır. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

31 erkek 20 kadın olmak üzere toplam 51 hasta çalışmaya alınmıştır. Kadınların yaş ortalaması 54,1 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 58 yıl bulunmuştur. Hasta özellikleri tablo 3'te gösterilmiştir. Evre I-II hastaların toplam oranı %31,3 iken evre III-IV hastaların toplamı %68,7 bulunmuştur. Hastaların IPI skorları ve oranları tablo 3'te gösterilmiştir. Hastaların %64,7'sinde extranodal hastalık bulunmaktadır. B semptomu varlığı hastaların %47,1'de tespit edilmiştir. Bulky tümör varlığı hastaların %19,6'sında mevcuttu. Hastaların %19,6'sında dalak tutulumu mevcuttu. Hastaların %31,4'ünde tanı anında lenfopeni bulunurken, %39,2'sinde nüks anında lenfopeni bulunmuştur. Hastaların %54,9'u ilk tedavi sonrası nüks eden, %45,1'i ilk tedavi sonrası progrese olan hastalar oluşuyordu. Kurtarma tedavisi öncesi hastaların %66,6'sında LDH yüksek bulunmuştur. Hastaların %33,3'ü nakil olmuştur. Hastaların %31,4'ü ESHAP, %15,7'si DHAP, %17,6'sı ICE ve %35,3'ü diğer kurtarma kemoterapi rejimlerini almıştır. ICE ve DHAP kurtarma rejimlerine rituksimab eklenmiştir. Takip sonucunda hastaların %60,8'i ölmüştür.

Hastalar ilk tedaviye başladıktan sonra en az 6,5 ay, en fazla 132 ay izlenmişlerdir. Kurtarma tedavisine başladıktan sonra hastalar en az 1 ay, en fazla 103 ay izlenmiştir. Kurtarma tedavisi sonrasında hastaların %25,5'i yanıtızsız, %11,8'i parsiyel yanıtlı, %56,9'unda tam yanıt alınmıştır. 3 hasta kurtarma tedavisi sırasında ölmüştür.

Tanı tarihinden itibaren sağkalım değerlendirildiğinde ortanca sağkalım 46,5 ay bulunmuştur. 2 yıllık sağkalım %68 iken, 5 yıllık sağ kalım %41 bulunmuştur. Kurtarma tedavisi sonrası sağkalım değerlendirildiğinde ortanca sağ kalım 22,7 ay bulunmuştur. 2 yıllık sağkalım %45 iken, 5 yıllık %36 saptanmıştır.

Kurtarma tedavisi öncesi LDH 1 normal olan hastaların ortanca sağkalım süresi 111,2 ay olup ortanca sağkalım süresine ulaşamamıştır. LDH 1 yüksek olan hastaların ortanca yaşam süresi 29,7 aydır.  $P=0.057$  olup sınırdan anlamlı bulunmuştur. LDH normal olan hastalarda 2 yıllık sağkalım %76, 5 yıllık sağkalım %61 iken, LDH yüksek olan hastalarda 2 yıllık sağkalım %63,5 yıllık sağkalım %31 saptanmıştır.

İlk tedavi sonrası tedavi yanıtı olup nüks eden ve tedaviye refrakter olan hastaların kurtarma tedavisi sonrası ortanca sağkalımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İlk tedavi sonrası nüks eden hastaların ortanca sağkalımı 47,8 ay iken, ilk tedaviye refrakter olan hastalarda 30,4 ay bulunmuştur ( $p=0,49$ ).

Kurtarmaa tedavisi sonrası tam yanıtli hastaların ortanca sağkalımı 81,5 ay, parsiyel yanıtli hastaların ortanca sağkalımı 15,4 ay, yanıtısız hastaların ortanca sağkalımı 13,3 ay saptanmıştır.

Tanı tarihinde itibaren ortanca sağkalım değeriendirildiğinde; nakil olan hastalarda ortanca sağkalım süresine ulaşılmazken, nakil olmayan hastaların ortanca sağkalım süresi 29,7 ay saptanmıştır.  $P=0.017$  olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Kurtarma tedavisi sonrası nakil olan hastalar ortanca sağkalım süresine ulaşamazken, nakil olmayan hastaların ortanca sağkalım süresi 13,3 ay bulunmuştur.  $P=0.005$  olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Kurtarma tedavisi sonrası tam yanıtli olup nakil olan hastalarda ortanca sağkalım süresine ulaşamazken, nakil olmayanlarda bu süre 88,5 ay tespit edilmiştir. Buna rağmen  $p=0.521$  değeri anlamlı bulunmamıştır. Kurtarma tedavisi sonrası parsiyel yanıtli ve yanıtısız olan hastalar arasında sadece bir hasta nakil olduğu için bu grupta nakilin sağkalıma etkisi değeriendirilememiştir.

Tanı anında ektranodal tutulumu olan hastaların ortanca sağkalım süresi 37,2 ay iken ektranodal tutulumu olmayan hastaların ortanca sağkalım süresi 47,8 ay bulunmuştur. İstatistiksel olarak sağ kalım açısından fark bulunmamıştır( $p=0,9$ ).

Tanı anında lenfopenisi olan hastaların ortanca sağkalımı 35,6 ay, lenfopenisi olmayan hastaların ortanca sağkalımı 49,3 ay olup sağkalım açısından istatistiksel fark bulunmamıştır( $p=0,83$ ).

Kurtarma tedavisi öncesi lenfopenisi olan hastaların ortanca sağkalımı 46,5 ay, lenfopenisi olmayan hastaların 37,2 ay saptanmış olup sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır( $p=0,28$ ).

Tanı anında IPI skorunun birinci tedavisi sonrası ortanca sağkalım değeriendirmesinde; düşük IPI skoru olan hastaların ortanca sağkalımı 88,5 ay, orta IPI skorlu hastaların ortanca sağ kalımı 47,8 ay, yüksek IPI skorlu hastaların ortanca sağkalımı 24,6 ay olup P değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p=0,03$ ). Tanı anında IPI skorunun kurtarma tedavisi sonrası ortanca sağkalım değeriendirmesinde; düşük IPI skoru olan hastaların ortanca sağ kalımı 42 ay, orta IPI skorlu hastaların ortanca sağ kalımı 22,7 ay, yüksek IPI skorlu hastaların ortanca sağkalımı 13,3 ay saptanmıştır. Yapılan analizlerde yalnız düşük

IPI skorlu ile yüksek IPI skorlu hastalar arasında ortanca sağkalım açısından anlamlı fark bulunmuştur( $p=0.028$ ).

Tanı anında evresi I-II olan hastaların kurtarma tedavisi sonrası ortanca sağkalımı 58,1 ay, evresi III-IV olan hastaların ortanca sağkalımı 37,2 ay saptanmış olup sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır( $p=0,58$ ).

Verilen kurtarma tedavilerinin kurtarma tedavisi sonrası ortanca sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde; ESHAP verilen hastaların ortanca sağkalımı 19,1 ay, ICE verilen hastaların ortanca sağkalımı 19,6 ay, diğer tedavilerin verildiği hastaların ortanca sağkalımı 18,6 ay saptanmış olup DHAP verilen hastalar ortanca sağkalıma ulaşamamıştır. P değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır( $p=0,75$ ). DHAP tedavisi ile DHAP tedavisi dışı tedavi verilen hastaların ortanca sağkalımına bakıldığında; DHAP verilen hastalar ortanca sağkalıma ulaşamazken, DHAP dışı tedavi alan hastaların ortanca sağkalımı 19,6 ay bulunmuştur. Buna rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır( $p=0,31$ )

**Tablo 3:Hasta Özellikleri**

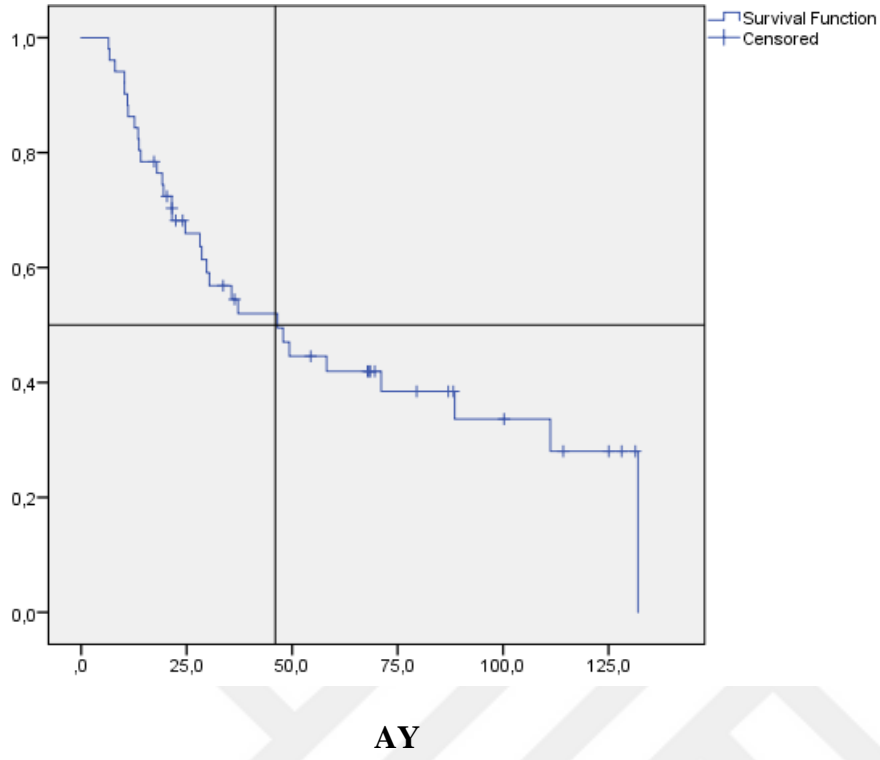
<b>Özellikler</b>	<b>Hasta Sayısı(%)</b>
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	20 (39,2)
Erkek	31 (60,8)
<b>Evre</b>	
I	7 (13,7)
II	9(17,6)
III	16 (31,4)
IV	19(37,3)
<b>IPI</b>	
0-1(düşük)	11(21,6)
2-3(orta)	30(58,8)
4-5(yüksek)	10(19,6)
<b>B semptomu</b>	
Negatif	27 (52,9)
Pozitif	24 (47,1)
<b>Ekstranodal tutulum</b>	
E var	33(64,7)
E yok	18 (35,3)
<b>Nüks LDH</b>	
Yüksek	34 (66,7)
Normal	17 (33,3)
<b>Dalak tutulum</b>	
S var	10 (19,6)
S yok	41(80,4)
<b>Bulky tümör</b>	
X var	10(19,6)
X yok	41(80,4)
<b>Tanı lenfosit</b>	
Lenfopeni var	16(31,4)
Lenfopeni yok	35(68,6)
<b>Nüks lenfosit</b>	
Lenfopeni var	20 (39,2)
Lenfopeni yok	31(60,8)
<b>Nakil durumu</b>	
Nakil olmuş	17(33,3)
Nakil olmamış	34(66,7)
<b>Verilen tedavi</b>	
ESHAP	16(31,4)
DHAP	8(15,7)
ICE	9(17,6)
DİĞER	18(35,3)
<b>Hasta durumu</b>	
Sağ	20(39,2)
Ex	31(60,8)



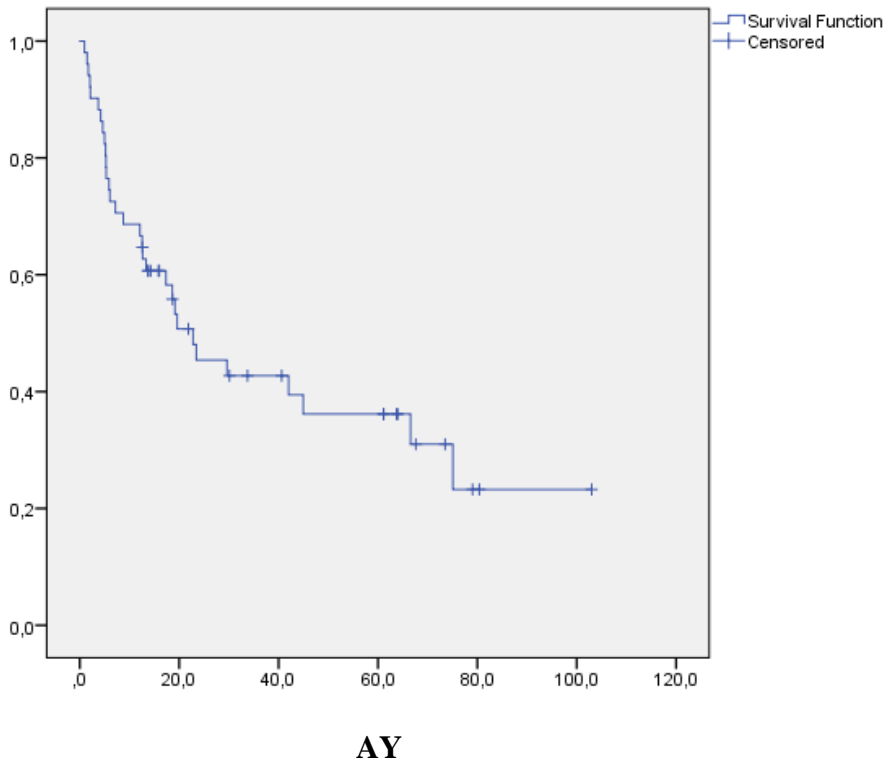
**Tablo 4:Ortanca Sağkalım (Ay)**

	<b>Tanı Tarihinden İtibaren O.S(AY)</b>	<b>P</b>
<b>EVRE</b>		
I-II	58,1	0,589
III-IV	37,2	
<b>NÜKS LDH</b>		
Normal	111.2	0,057
Yüksek	29.7	
<b>1.TEDAVİYE YANIT</b>		
Tam yanıt	47.8	0,499
Progrese	30,4	
<b>NAKİL</b>		
Olmuş	Ulaşılamamış	<b>0,017*</b>
Olmamış	29,7	
<b>TANI İPI</b>		
Düşük	88,5	<b>0,031*</b>
Orta	47.8	
Yüksek	34,6	
<b>TANI LENFOSİT</b>		
Lenfopeni var	35.6	0,834
Lenfopeni yok	49.3	
<b>NÜKS LENFOSİT</b>		
Lenfopeni var	46,5	0,281
Lenfopeni yok	37,2	
<b>EKTRANODAL TUTULUM</b>		
Var	37,2	0,900
Yok	47,8	
<b>*P değeri anlamlı</b>		

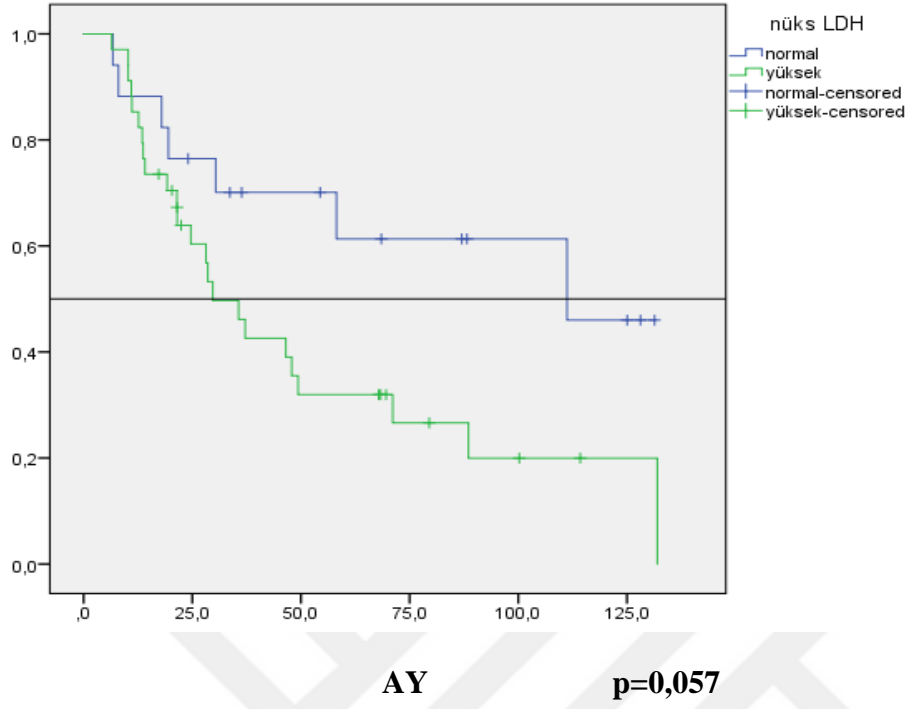
**Şekil 1: Tanı tarihinden itibaren OS**



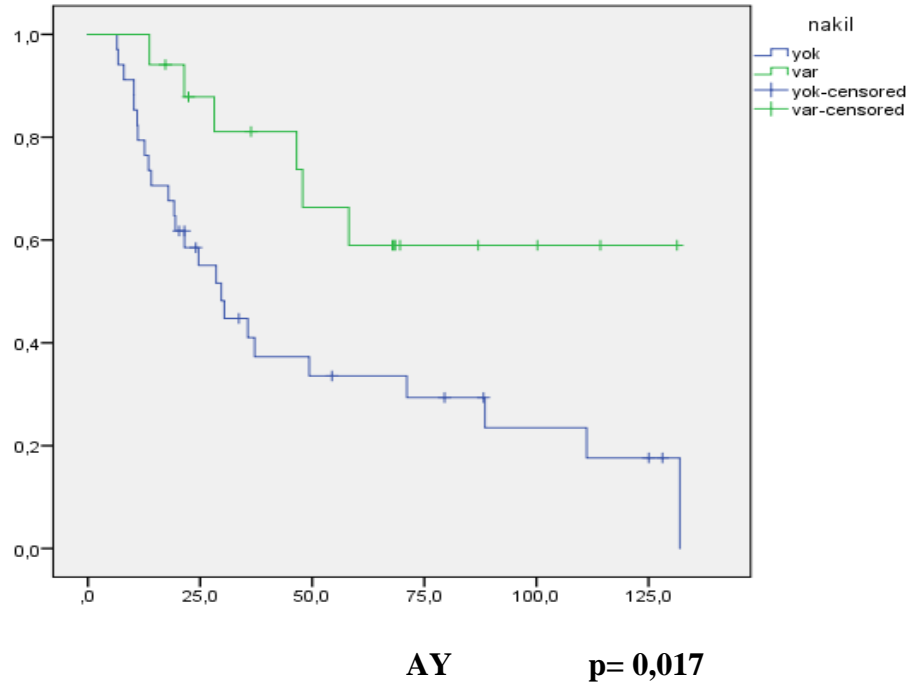
**Şekil 2: Kurtarma tedavisinden itibaren OS**



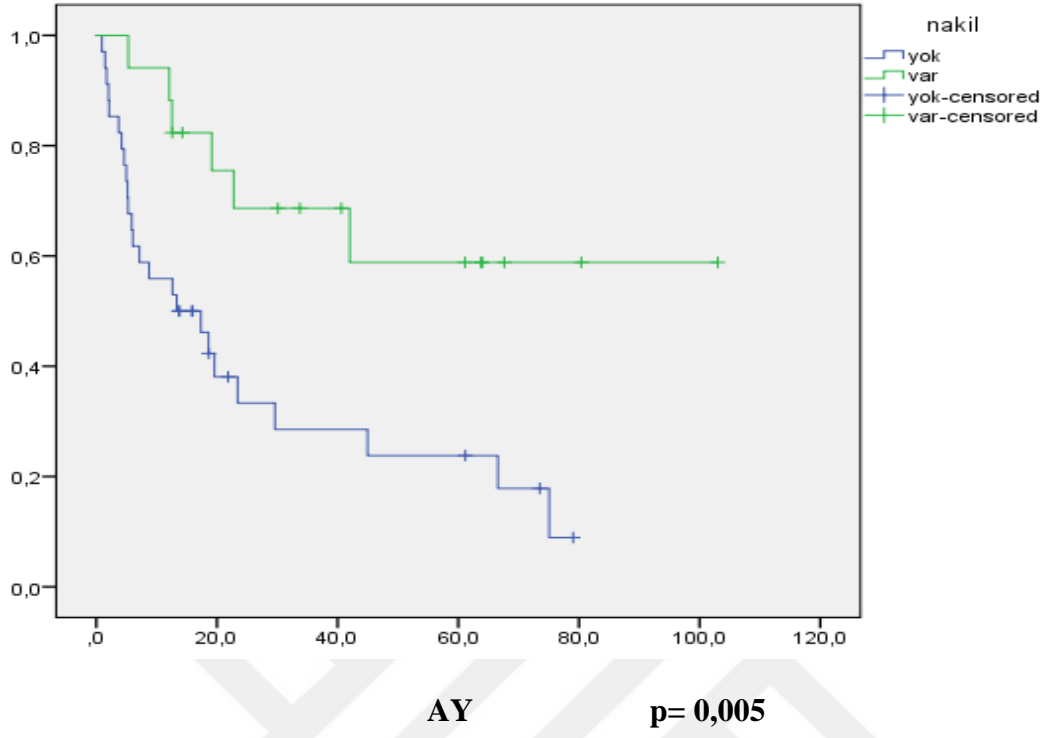
**Şekil 3:Nüks LDH a göre 1.tedavi sonrası OS**



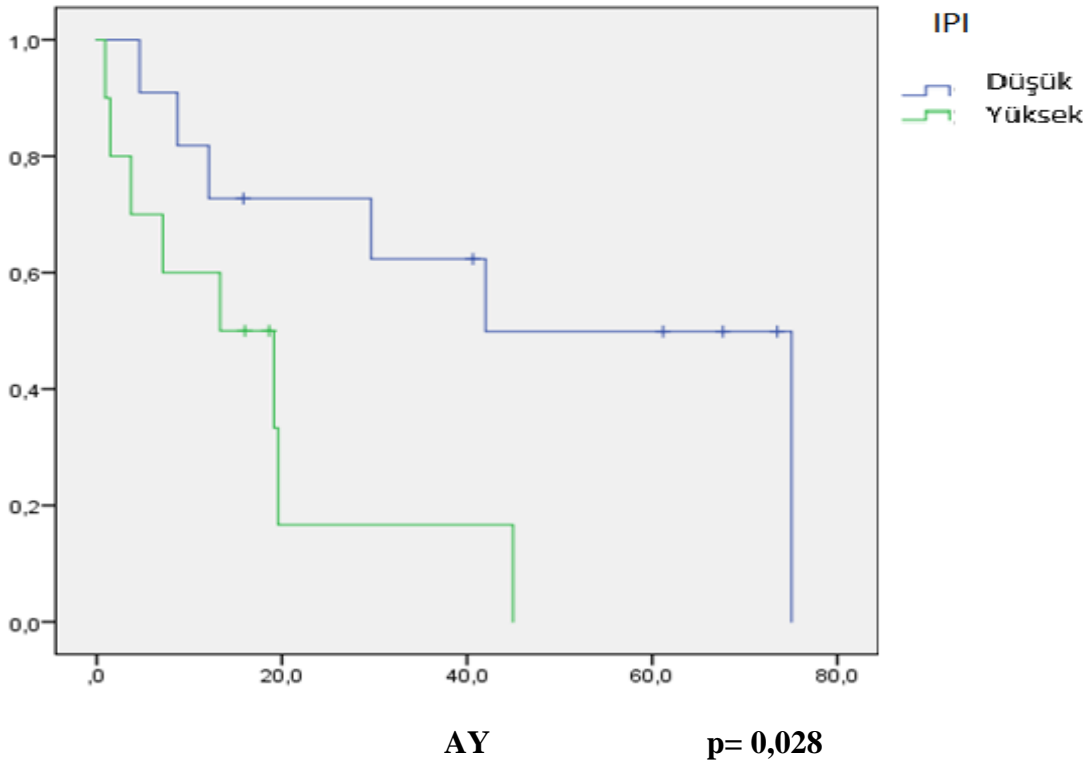
**Şekil 4:Nakil durumuna göre 1.tedavi sonrası OS**



**Şekil 5: Nakil Durumuna Göre Kurtarma Tedavisi Sonrası OS**



**Şekil 6: Düşük IPI ve yüksek IPI skoruna göre OS**



## 5.TARTIŞMA

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) non-Hodgkin lenfomanın en yaygın alt tipidir. İlk basamaktaki 5 yıllık sağkalım oranları%60 ila%70 arasında değişmekle birlikte, hastaların%50'sine kadar tedaviye refrakter veya nüks olmaktadır. İmmünokemoterapide, ileri evre de novo DBBHL'li hastaların%50'den fazlası siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) ile kombine edilmiş rituksimab ile tedavi edilir. Bununla birlikte, Uluslararası Prognostik Skordan (IPI) gibi olumsuz prognostik faktörlerin sayısına bağlı olarak, DBBHL'li hastaların%20 ila %50'sinde R-CHOP tedavisine dirençli olmakta veya tam yanıt elde edildikten sonra nüks etmektedir. İlk immünokemoterapi sırasında veya kısa bir kemoterapinin hemen ardından yanıt alınamayan hastalar arasında, sadece%30-40'lık bir kurtarma kemoterapisine yanıt verip daha sonra otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) ile konsolidasyona girebilmektedir. Kurtarma tedavisine cevap veren ve OKHT olan nüks veya refrakter DBBHL hastaları arasında bile, yaklaşık%50'si nakilden sonra nüks ederler (93).

4 çalışmanın birlikte değerlendirildiği SCHOLAR-1 çalışmasında İlk tedaviye yanıtızsız 636 hasta çalışmaya alınmıştır. Kurtarma tedavisi sonrası ortanca sağkalım 6,3 ay saptanmıştır. Hastaların 1 yıllık ortanca sağkalımı %28 bulunmuştur ve %20'si 2 yıl hayatta kalmıştır. Kurtarma tedavisi sonrası nakil olan 170 hastanın ortanca sağkalımı 14,1 ay bulunmuşken, nakil olmayan 423 hastanın ortanca sağkalımı 5,1 ay saptanmıştır. Kurtarma tedavisi sonrası tam yanıtı olan hastalar nakil olduktan sonra daha fazla ortanca sağkalım sağlanmıştır. Bu durum nakil olmanın daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine çalışmada yüksek evreli, daha kötü ECOG PS ve yüksek IPI gibi risk faktörleri olan hastalarda daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Düşük IPI skorlu hastalarda ortanca sağkalım 9,6 ay iken, yüksek IPI skorlu hastalarda 3,8 ay saptanmıştır (93). Biz çalışmamızda, kurtarma tedavisi sonrası ortanca sağkalım 22,7 ay, 2 yıllık sağkalımı %45 saptadık. Kurtarma tedavisi sonrası nakil olanlarda ortanca sağkalıma ulaşamazken nakil olmayanlarda bu süre 13,3 ay saptadık. Kurtarma tedavisine tam yanıtı olup nakil olan hastalarda tanı tarihinden itibaren ortanca sağkalıma ulaşamazken, tam yanıtı olup nakil olmayanlarda bu süreyi 88,5 ay saptadık. Kurtarma tedavisi sonrası düşük IPI skorlu hastaların ortanca genel sağkalımı 42 ay, yüksek IPI skorlu hastaların 13,3 ay saptadık. SCHOLAR-1 çalışması ile bizim çalışma karşılaştırıldığında; her iki çalışmada da kurtarma tedavisi sonrası nakil olan hastalarda daha uzun ortanca genel

sağkalım sağlandığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda kurtarma tedavisi sonrası tam yanıtı olup nakil olan ve olmayan hastalarda ortanca genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bu durum hasta sayımızın az olmasından kaynaklı olabilir. Yine her iki çalışmada da yüksek IPI skorlu hastalarda daha az ortanca genel sağkalım sağladığı görülmüştür.

Kurtarma rejimlerinden R-ICE ve R-DHAP'ın karşılaştırıldığı birinci basamak tedavi sonrası hastaların %65'i tam yanıtı, %20'si parsiyel yanıtı, %4'ünde stabil hastalık, %11'inde ilerleyici hastalık olduğu 396 hastanın alındığı bir çalışmada R-ICE tedavisi alan hastalarda 3 yıllık ortanca genel sağkalım %55, R-DHAP tedavisi alanlarda ise %51 saptanmıştır. Aynı çalışmada düşük IPI skorlu hastaların 3 yıllık ortanca genel sağkalımları %62 iken, yüksek IPI skorlu hastaların %32 saptanmıştır. Kurtarma tedavisine yanıt oranları R-ICE kolunda %63,5, R-DHAP kolunda %62,8 olup benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada nakil olanlara 3 yıllık ortanca sağkalım %39, nakil olmayanlarda %14 saptanmıştır (1). Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında her iki çalışmada da yüksek IPI skorlu hastaların ortanca sağkalım süreleri az olduğu, verilen tedavinin ortanca sağkalıma etkisinin benzer olduğu, nakilin ortanca sağkalımı artırdığı görülmüştür. Verilen tedavinin yanıt oranları benzer bulunmuştur.

331 primer tedavi başarısızlığı olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; çalışmaya alınan 144 hastada progresyon, 92 hastada rezüdü hastalık, 95 hastada ilk 6 ay içinde erken nüks mevcuttu. Kurtarma tedavisine yanıt %41,7 bulunmuştur. İlk kurtarma tedavisi sonrası progresyon kolunda %52,1, erken nüks kolunda %31,6 ve rezüdü hastalık kolunda %32,6 progresyon saptanmıştır. Erken nüks kolunda %54,7, rezüdü hastalık kolunda %19,6 ve progresyon kolunda %18,1 hastada kurtarma tedavisine tam yanıt yanıt alınmıştır. Sağ kalımın değerlendirildiği çalışmada kurtarma tedavisi sonrası iki yıllık ortanca sağkalım progrese olan hastalarda %18,5, rezüdü hastalık bulunan hastalarda %30,6 ve erken nüksü olanlarda %45,5 saptanmıştır. Düşük IPI skorlu hastalarda 2 yıllık ortanca sağkalım %57,4, orta IPI skorlu hastalarda %42,3 ve yüksek IPI skorlu hastalarda %10,9 bulunmuştur. Aynı çalışmada 132 hastaya kurtarma tedavisi sonrası nakil yapılmıştır. Nakil olan hastalarda 2 yıllık ortanca sağkalım %54,9 saptanmıştır. Progrese olan hastalar ve yüksek IPI skorlu hastalar nakil sonrası ortanca sağkalımı daha kötü bulunmuştur (94). Biz, çalışmamızda kurtarma tedavisine yanıtı %56,9 bulduk. Düşük IPI skorlu hastalarda 2 yıllık ortanca

sağkalım %62, yüksek IPI skorlu hastaların 2 yıllık ortanca sağkalımı %16 saptadık. Nakil olan hastaların 2 yıllık ortanca sağkalımı %68 saptadık. Her iki çalışma karşılaştırıldığında iki çalışmada da yüksek IPI skoru ortanca sağkalımı azalttığı, nakilin ortanca sağkalımı artırdığı ve kurtarma tedavilerine yanıtın benzer olduğu görülmüştür.

188 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada LDH yüksekliğinin bağımsız bir pronostik faktör olduğu gösterilmiştir (95). Bizim çalışmamızda kurtarma tedavisi sırasında LDH yüksekliği olan hastalarda tanı tarihinden itibaren ortanca sağ kalım 29,7, LDH normal hastalarda ortanca sağ kalım 111,2 ay olup istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulduk ( $P=0.057$ ). Her iki çalışma karşılatırıldığında LDH yüksekliği ortanca sağkalımı olumsuz etkilediği görülmüştür.

Çalışmamızda birinci tedaviye refrakter ve nüks hastalar arasında kurtarma tedavisi sonrası ortanca sağkalım arasında anlamlı fark saptamadık ( $p=0,6$ ).

Tüm bu bulgular eşliğinde DBBHL hastalarında tanı anında yüksek IPI, kurtarma tedavisi başlangıcındaki yüksek LDH düzeyi ortanca sağkalımı olumsuz etkilediği görülmektedir. Kurtarma tedavisi sonrası yanıt alınan hastalarda nakil yapılması daha uzun ortanca sağkalım ile birlikte dir. Nüks olan hastalarda mevcut kurtarma tedavilerine yanıt oranını az olmasına rağmen kurtarma tedavisi sonrası nakil yapılması güncelliğini korumaktadır.

## 6.SONUÇ

Tanı anında IPI skoru, nüks LDH düzeyi DBBHL hastalarında kurtarma tedavisi yanıtını ve ortanca sağkalımı etkileyen parametreler olarak önemini korumaktadır. Kurtarma tedavisi sonrası nakil yapılması ortanca sağkalımı artırmaktadır. Kurtarma tedavisine başlarken LDH yüksekliği ve yüksek IPI skoru olan hastalar iyi takip edilmelidir. Kurtarma tedavilerine yanıt alınan hastalar otolog kök hücre nakline yönlendirilmelidir.





## 7.ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada takip ve tedavi ettiğimiz tedaviye refrakter ve nüks etmiş DBBHL hastalarının kurtarma tedavisi sonrası ortanca sağkalım sürelerini incelemeyi, bunun yanında bulgularımızın mevcut literatür ile farkının olup olmadığını ve fark bulunursa, bunun olası sebeplerinin araştırılmasını hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi hematoloji arşivinde 2007-2018 yılları arasında takip edilen DBBHL tanısı almış ilk kemoterapi sonrası refrakter ve nüks edip kurtarma tedavisi verilen 31 erkek 20 kadın toplam 51 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma, geriye dönük inceleme yöntemi ile dosya taraması şeklinde yapılmıştır. Hastaların verilen kurtarma tedavilerine göre yanıtları karşılaştırılmış, bunun yanında genel sağkalım analizi yapılmıştır. Tedaviye yanıtızlık, tedaviye kısmi yanıt, hastalığın ilerlemesi, tedavi sırasında ölüm ve tedavi sonrası nüks olay olarak kabul edilmiştir. Sağkalım analizi Kaplan Meiyer yöntemi ile hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki sağkalım arasındaki farklar univariant analiz içinde long-rank testi kullanılarak yapılmıştır ve p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Kadınların yaş ortalaması 54,1 yıl, erkekleri yaş ortalaması 58 yıl bulunmuştur. Hastalar kurtarma tedavilerine başladıktan sonra en az 1 ay, en fazla 103 ay (ortanca 27,1 ay) izlenmişlerdir. Kurtarma tedavisi sonrasında hastaların %25,5'i yanıtız, %11,8 i parsiyel yanıtılı, %56,9'unda tam yanıt alınmıştır. 3 hasta kurtarma tedavisi sırasında ölmüştür. Takip sonunda hastaların %60,8'i ölmüştür. Kurtarma tedavisi sonrası ortanca sağkalım 22,7 ay bulunmuştur. 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %45 ve %36 saptanmıştır. Ortanca sağkalım değerlendirildiğinde düşük ve yüksek IPI skorlar arasında arasında belirgin istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir (p=0,028). LDH'ı normal olan hastaların ortanca sağkalımı yüksek (111,2 ay) olmasına rağmen sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0,057). Otolog kök hücre nakli olan hastaların kurtarma tedavisi sonrası ortanca sağkalım avantajı belirgin olarak yüksektir(p=0.005).

**Sonuç:** Tanı anında IPI skoru, nüks LDH düzeyi DBBHL hastalarında kurtarma tedavisi yanıtını ve ortanca sağkalımı etkileyen parametreler olarak önemini korumaktadır. Kurtarma tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli yapılması ortanca sağkalımı artırmaktadır. Kurtarma tedavisine başlarken LDH yüksekliği ve yüksek IPI skoru olan

hastalar iyi takip edilmelidir. Kurtarma tedavilerine yanıt alınan hastalar otolog kök hücre nakli merkezlerine yönlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** B Hücreli lenfoma, Kurtarma Kemoterapisi



## **ABSTRACT:**

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the median survival time after salvage therapy of the patients with refractory and relapsed DLBCL and to investigate the possible causes of these findings, however we aimed to investigate if there is any difference between our findings and the current literature and to investigate the possible causes of this.

**Materials And Method:** A total of 51 patients (31 males and 20 females) who underwent refractory and recurrent salvage therapy after the first chemotherapy in the hematology archive of the Kocaeli University Medical Faculty between 2007-2018 were included in the study. The study was carried out as a retrospective analysis method. The responses of the patients according to the given salvage treatments were compared and overall survival analysis was performed. These patients were classified as refractory to treatment, partial response to treatment, progression of disease, death during treatment and recurrence after treatment. Survival analysis was calculated by Kaplan Meier method. Overall survival Differences between the groups were calculated by using long-rank test in univariant analysis and p value <0.05 was considered statistically significant.

**Result:** The mean age of the female patients was 54.1 years and the mean age of male patients was 58 years. Patients were followed from at least 1 months and up to 103 months (median 27.1 months) after initiation of salvage treatments. After the salvage treatment, 25.5% of the patients had no response, 11.8% had partial response and 56.9% had complete response. 3 patients died during salvage therapy. At the end of the follow-up, 60.8% of the patients died. The median survival was found to be 22.7 months after salvage treatment. The 2-year and 5-year survival rates were 45% and 36%, respectively. When the median survival was evaluated, significant statistical significance was found between the low and high IPI scores ( $p=0,028$ ). Although the median survival of patients with normal level LDH was high (111.2 months), there was no statistical significance in terms of survival ( $p = 0.057$ ). The median survival advantage of patients with autologous stem cell transplantation after salvage therapy is significantly higher ( $p = 0.005$ ).

**Conclusion:** At the time of diagnosis, the IPI score and serum LDH levels remain the most important parameters which are affecting the recovery response rates of salvage therapy and the median survival in DLBCL patients. Post-recovery autologous stem cell

transplantation increases the median survival rates. Patients with high level of LDH and high IPI scores should be followed up more carefully during the salvage chemotherapy. Patients who respond to salvage treatments should be referred to autologous stem cell transplantation centers.

**Key words:** B-Cell Lymphoma, Salvage chemotherapy



## Kaynakça

1. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N ve ark. *Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol.* 2010; 28:4184-90.
2. Armitage JO. *How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood.* 2007; 110:29-36.
3. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA ve ark. *Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol.*2001; 19:406-13.
4. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P ve ark. *Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood.*1988; 71:117-22.
5. Hjalgrim H, Engels EA. *Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologicalevidence. J Intern Med.* 2008;264(6):537-48.
6. Guerard EJ, Bishop MR. *Overview of non-Hodgkin's lymphoma.Dis Mon.*2012;58(4):208-18.
7. Siegel, R., Naishadham, D.,Jemal, A. (2013) *Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin,* 63 (1), 11-30.
8. Fisher SG, Fisher RI. *The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. Oncogene.* 2004; 23: 6524-34.
9. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL ve ark. *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood;*117 (19):5019-32.
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. Vol. 4th, World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue.*
11. 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.
12. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS ve ark. *Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. Blood.* 2009;113(24):6069–76.

13. Yang Y, Shaffer AL, Emre NCT, Ceribelli M, Zhang M, Wright G ve ark. *Exploiting Synthetic Lethality for the Therapy of ABC Diffuse Large B Cell Lymphoma. Cancer Cell.* 2012;21(6):723–37.
14. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. *Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(1):12–23.
15. Gurbuxani S, Anastasi J, Hyjek E. *Diffuse large B-cell lymphoma—more than a diffuse collection of large B cells: an entity in search of a meaningful classification. Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133:1121-34.
16. Knowles DM. *Neoplastic Hematopathology.* 2th Ed. A Wolters Company.Philadelphia, 2001. 855-913.
17. Jaffe ES, Haris NL, Stein H, Vardiman JW. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, IARC Pres.2001; 171-176.
18. Klein U, Goossens T, Fischer M ve ark. *Somatic hypermutation in normal and transformed human B cells. Immunol Rev* 1998; 162:261-80.
19. Küppers R, Rajewsky K, Hansmann ML. *Diffuse large cell lymphomas are derived from mature B cells carrying V region genes with a high load of somatic mutation and evidence of selection for antibody expression. Eur J Immunol.*1997; 27:1398-405.
20. Bastard C, Deweindt C, Kerckaert JP ve ark. *LAZ3 rearrangements in non-Hodgkin's lymphoma: correlation with histology, immunophenotype, karyotype, and clinical outcome in 217 patients. Blood.*1994; 83:2423-7.
21. Kramer MH, Hermans J, Wijburg E ve ark. *Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. Blood.*1998; 92:3152-62.
22. Vitolo U, Gaidano G, Botto B ve ark. *Rearrangements of bcl-6, bcl-2, c-myc and 6q deletion in B-diffuse large-cell lymphoma: clinical relevance in 71 patients. Ann Oncol.*1998; 9:55-61.
23. Huang JZ, Sanger WG, Greiner TC ve ark. *The t(14;18) defines a unique subset of diffuse large B-cell lymphoma with a germinal center B-cell gene expression profile. Blood.*2002; 99:2285-90.
24. Barrans SL, Evans PA, O'Connor SJ ve ark. *The t(14;18) is associated with germinal center-derived diffuse large B-cell lymphoma and is a strong predictor of outcome. Clin Cancer Res.*2003; 9(6):2133-9.
25. Yunis JJ, Mayer MG, Arnesen MA ve ark. *bcl-2 and other genomic alterations in the prognosis of large-cell lymphoma. N Engl J Med.*1989; 320:1047-1054.

26. Scott DW, King RL, Staiger AM ve ark. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*.2018; 131:2060-64.
27. Slack GW, Steidl C, Sehn LH, Gascoyne RD. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *Br J Haematol*.2014; 167:608-17.
28. Stein H, Lennert K, Feller AC, Mason DY. Immunohistological analysis of human lymphoma: correlation of histological and immunological categories. *Adv Cancer Res*.1984; 42:67-147.
29. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M ve ark. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood*.2002; 99:815-21.
30. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S ve ark. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*.1997; 90:244-51.
31. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*.2003;101:78-84.
32. Skinnider BF, Horsman DE, Dupuis B, Gascoyne RD. Bcl-6 and Bcl-2 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities. *Hum Pathol*.1999; 30:803-8.
33. de Leval L, Ferry JA, Falini B ve ark. Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal large B-cell lymphoma: evidence for derivation from germinal center B cells?. *Am J Surg Pathol*.2001; 25:1277-82.
34. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*.1997; 89:3909-18.
35. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*.1998; 16:2780-95.
36. Nguyen LN, Ha CS, Hess M ve ark. The outcome of combined-modality treatments for stage I and II primary large B-cell lymphoma of the mediastinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2000; 47:1281-5.
37. van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol*.2001; 19:1855-64.

38. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL ve ark. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
39. Lamarre L, Jacobson JO, Aisenberg AC, Harris NL. *Primary large cell lymphoma of the mediastinum. A histologic and immunophenotypic study of 29 cases. Am J Surg Pathol.*1989; 13:730-9.
40. Glass J, Hochberg FH, Miller DC. *Intravascular lymphomatosis: a systemic disease with neurologic manifestations. Cancer.*1993;71:3156–64.
41. Schabet M. *Epidemiology of primary CNS lymphoma. J Neurooncol.*1999; 43:199-201.
42. Bhagavathi S, Wilson JD. *Primary central nervous system lymphoma. Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132:1830-4.
43. Schlegel, U. , I. G. Schmidt-Wolf, M. Deckert. *Primary CNS lymphoma: clinical presentation, pathological classification, molecular pathogenesis and treatment. J Neurol Sci.*2000;181:1–12.
44. Lin CH, Kuo KT, Chuang SS ve ark. *Comparison of the expression and prognostic significance of differentiation markers between diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system origin and peripheral nodal origin. Clin Cancer Res.*2006;15;12(4):1152-6.
45. Goodlad JR , Krajewski AS, Batstone PJ ve ark. *Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance of clinicopathological subtypes. Am J Surg Pathol.*2003. 27( 12):1538–1545.
46. Aki H, N Tuzuner, S Ongoren ve ark. *T-cell–rich B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 21 cases and comparison with 43 cases of diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Res.* 2004;28:229–36.
47. Lim, M. S. , M. Beaty, L. Sorbara ve ark. *T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a heterogeneous entity with derivation from germinal center B cells. Am J Surg Pathol.*2002;26:1458–66.
48. Abramson, J. S. *T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: biology, diagnosis, and management. Oncologist.* 2006;11:384–92.
49. Gascoyne, R. D., L. Lamant, J. I. Martin-Subero ve ark. *ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma is associated with Clathrin-ALK rearrangements: report of 6 cases. Blood.*2003;102:2568–73.
50. Lee, H. W. , K. Kim, W. Kim, and Y. H. Ko . *ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of three cases. Hematol Oncol.*2008;26:108–13.



51. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL ve ark. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.*
52. Oyama T, K. Ichimura, R. Suzuki ve ark. *Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. Am J Surg Pathol.2003;27:16–26.*
53. Shimoyama, Y. , T. Oyama, N. Asano ve ark. *Senile Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: a mini review. J Clin Exp Hematol.2006;46:1–4.*
54. Oyama, T. , K. Yamamoto, N. Asano ve ark. *Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. Clin Cancer Res. 2007;13 :5124–32.*
55. Shimoyama Y, K. Yamamoto, N. Asano ve ark. *Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease.Cancer Sci. 2008;99(6):1085-91.*
56. Liu A, Takakuwa T, Fujita S ve ark. *Alterations of DNA damage-response genes ATM and ATR in pyothorax-associated lymphoma. Lab Invest. 2005 Mar;85(3):436-46.*
57. Nakatsuka S, Yao M, Hoshida Y ve ark. *Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. J Clin Oncol.2002; 20:4255-60.*
58. Makis W, Stern J. *Hepatitis C-related primary effusion lymphoma of the pleura and peritoneum, imaged with F-18 FDG PET/CT. Clin Nucl Med.2010; 35:797-9.*
59. Nakayama-Ichihama S Yokote T, Kobayahi K ve ark. *Primary effusion lymphoma of T-cell origin with t(7;8)(q32;q13) in an HIV-negative patient with HCV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma positive for HHV6 and HHV8. Ann Hematol.2011;90:1229-31.*
60. Simonelli C, Spina M, Cinelli R ve ark. *Clinical features and outcome of primary effusion lymphoma in HIV-infected patients: a single-institution study. J Clin Oncol.2003; 21:3948-54.*
61. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A ve ark. *Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. Blood.1996; 88:645-56.*
62. Boulanger E, Gérard L, Gabarre J ve ark. *Prognostic factors and outcome of human herpesvirus 8-associated primary effusion lymphoma in patients with AIDS. J Clin Oncol.2005; 23:4372-80.*

63. Boulanger E, Daniel MT, Agbalika F, Oksenhendler E. Combined chemotherapy including high-dose methotrexate in KSHV/HHV8-associated primary effusion lymphoma. *Am J Hematol.*2003;73:143-8.
64. Karcher DS, Alkan S. Human herpesvirus-8-associated body cavity-based lymphoma in human immunodeficiency virus-infected patients: a unique B-cell neoplasm. *Hum Pathol.*1997; 28:801-8.
65. Colby TV. Current histological diagnosis of lymphomatoid granulomatosis. *Mod Pathol.*2012; 25 Suppl 1:S39-42.
66. Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer.*1979; 43:360-73.
67. McNiff J. M., D. Cooper, G. Howe ve ark. Lymphomatoid granulomatosis of the skin and lung: an angiocentric T-cell-rich B-cell lymphoproliferative disorder. *Arch Dermatol.*1996;132:1464–70.
68. Jaffe E. S., W. H. Wilson . Lymphomatoid granulomatosis: pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv.*1997;30:233–48.
69. Delabie J, Vandenberghe E, Kennes C ve ark. Histiocyte-rich B-cell lymphoma. A distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paragranuloma subtype. *Am J Surg Pathol.*1992; 16:37-48.
70. Hui D, Proctor B, Donaldson J ve ark. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma.*2010; 51:1658-67.
71. Mills SE Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4th ed. Vol I Philadelphia.Lippincot Williams and Wilkins.2004;815-18.
72. Hodges GF, Lenhardt TM, Cotelingam JD. Bone marrow involvement in large-cell lymphoma: Prognostic implications of discordant disease. *Am J Clin Pathol.* 1994;101(3):305–11.
73. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol.*2004; 124:151-9.
74. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J. Large bowel lymphoma: an analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients. *J Surg Oncol.*2002; 80:111-5.

75. Munch-Petersen HD, Rasmussen PK, Coupland SE ve ark. *Ocular adnexal diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter international study.* *JAMA Ophthalmol.*2015; 133:165-73.
76. *International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma.* *N Engl J Med.*1993; 329:987-94.
77. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, ve ark. *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.
78. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, ve ark. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-hodgkin lymphoma.* *J Natl Compr Canc Netw.* 2010; 8: 288-334. .
79. *The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.* *N Engl J Med.* 1993; 329:987-94.
80. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E ve ark. *Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era.* *J Clin Oncol.* 2010; 28:2373-80.
81. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE ve ark. *Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling.* *Nature.*2000; 403:503-11.
82. Thieblemont C, Briere J, Mounier N ve ark. *The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study.* *J Clin Oncol.*2011;29:4079-87.
83. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, ve ark. *Early restaging positron emission tomography with (18) F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma.* *Ann Oncol.* 2002; 13: 1356-63.
84. Dupuis j,Itti E Rahmouni A ve ark. *Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma:integrating F-18 PET to the Inter.* *Journal of Clinical Oncology.*2011;30:184-90.
85. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J ve ark. *Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma.* *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1896-1903.
86. Klimo P, Connors JM. *MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma.* *Ann Intern Med.* 1985; 102: 596-602.

87. Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM, ve ark. *Identification of major prognostic subgroups of patients with large-cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. Ann Intern Med. 1986; 104: 757-65.*
88. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. *From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. Blood.2004;104: 2635-42.*
89. Flowers CR, Sinha R, Vose JM. *Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. CA Cancer J Clin. 2010;60:393-408.*
90. 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.*
91. Martin A, Conde E, Arnan M, ve ark. *R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Hematologica.2008; 93:1829-36.*
92. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME ve ark. *Revised criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007; 25: 579-86 .*
93. *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130(16):1800-1808).*
94. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM ve ark. *Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. Am J Hematol. 2017 ;92(2):161-170.*
95. Guglielmi C, Gomez F, Philip T ve ark. *Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. J Clin Oncol.1998;16:3264-9.*