

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RİTUKSİMAB SONRASI DÖNEMDE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ
LENFOMA HASTALARINDA ALBUMİN-LENFOSİT
SKORLAMASININ PROGNOSTİK DEĞERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Zafer EMER

**Samsun
Aralık 2014**

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RİTUKSİMAB SONRASI DÖNEMDE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ
LENFOMA HASTALARINDA ALBUMİN-LENFOSİT
SKORLAMASININ PROGNOSTİK DEĞERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Zafer EMER

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Mehmet TURGUT

Samsun

Aralık 2014

TEŞEKKÜR

İlk olarak; tezimin tüm aşamalarında yardımını, uzmanlık eğitimim süresince desteğini ve emeğini hiç esirgemeyen tez sorumlusu hocam sayın Prof. Dr. MEHMET TURGUT'a,

Anabilim Dalı başkanım sayın Prof. Dr. Levent ALTINTOP'a,

Tezimin başlangıcında büyük katkısı olan Doç.Dr.Nil GÜLER'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca özveriyle bilgi ve deneyimlerini bize aktaran tüm saygıdeğer hocalarıma;

Tez değerlendirmesinde büyük emeği geçen Yrd.Doç.Dr.Engin KELKİTLİ'ye,

Hayatım boyunca benden destek ve yardımlarını esirgemeyen annem ve babama, tez yazım aşamasında destek olan, bana can yoldaşlığı yapan sevgili eşim, hayat ışığım Ayşe EMER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aralık 2014

Dr. Zafer EMER

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Non-Hodgkin Lenfomalar	4
2.1.1 Non-Hodgkin Lenfoma Epidemiyoloji	7
2.1.2 Non-Hodgkin Lenfoma Etyoloji	9
2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)	13
2.2.1 DBBHL Genel Bakış	13
2.2.2 Klinik Bulgular	16
2.2.3 Tanı ve Evreleme	18
2.2.4 Prognostik İndeksler	21
2.2.4.1 Prognostik İndeksler: Standart İPİ	21
2.2.4.2 Prognostik İndeksler: Yaş Düzeltilmiş İPİ	23
2.2.4.3. Prognostik İndeksler: Evre Düzeltilmiş İPİ	24
2.2.4.4. Prognostik İndeksler: R-IPI	25
2.2.4.5. Prognostik indeksler: Diğer Prognostik Faktörler	25
2.2.5 Tedavi	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1 İstatiksel Analizler	31
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	52
6.KAYNAKLAR	62

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

..... tarafından Yrd. Doç. Dr. /Doç. Dr. /Prof. Dr.
..... Danışmanlığında hazırlanan
..... başlıklı bu çalışma
jürimiz tarafından /..... /..... tarihinde yapılan sınav ile Anabilim
Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı, Üniversite)

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri
tarafından uygun görülmüştür.

..... / /.....

Prof.Dr.
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Tablo 3. Hodgkin dışı lenfomaların göreceli sıklık oranları

Tablo 4. Ann Arbor Evreleme Sistemi (Goldman İnternal Medicine 2011 Onkoloji)

Tablo 5. İPİ puanlamasında kullanılan parametreler

Tablo 6. Standart İPİ 'ye göre NHL hastalarının risk durumları

Tablo 7. Yaş düzeltilmiş İPİ' ye göre <60 yaş NHL hastalarının risk durumları

Tablo 8. Yaş düzeltilmiş İPİ' ye göre >60 yaş NHL hastalarının risk durumları

Tablo 9. R-İPİ skoruna göre NHL hastalarının risk durumları

Tablo 10. NHL' da tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılan IWG kriterleri

Tablo 11. Hastaların Demografik özellikleri

Tablo 12. Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi

Tablo 13. Hasta Gruplarında Albumin Düzeyi Karşılaştırılması

Tablo 14. Tedaviye yanıt gruplarında albumin düzeyi değerlendirilmesi

Tablo 15. İPİ skoru-albumin düzeyi ilişkisi

Tablo 16 Evre-albumin düzeyi ilişkisi

Tablo 17. Hasta gruplarında lenfosit sayısı(ALC) karşılaştırılması

Tablo 18. İPİ'ye göre risk gruplarında lenfosit sayısı karşılaştırılması

Tablo 19. Albumin-Lenfosit(A.L) skorlamasına göre hasta gruplarının değerlendirilmesi

Tablo 20. Albumin-Lenfosit(A.L) skorlamasına göre hasta yanıt gruplarının değerlendirilmesi

Tablo 21. Hasta gruplarında sağkalım değerlendirilmesi.(Kaplan meier sağkalım analizi)

Tablo 22. İPİ risk ruplarında sağkalım değerlendirilmesi

Tablo 23. R-İPİ gruplarında sağ kalım analizi

Tablo 24. A.L skorlamasına göre sağkalım değerlendirilmesi

Tablo 25. Hasta gruplarında sağkalım değerlendirilmesi(cox-regresyon tek değişkenli)

Tablo 26. Hasta gruplarında olaysız sağkalım değerlendirilmesi

Tablo 27. Sağkalımı etkileyen faktörlerin multivariate analizi

Tablo 28. Olaysız sağkalımı etkileyen faktörlerin multivariate analizi

ŞEKİLLER

Şekil 1.Albumin-Lenfosit skorlaması,sağkalım grafiği

Şekil 2. Albumin ROC Curve Analizi

Şekil 3. A.L skoru – R-IPI Karşılaştırılması (sağkalım)

SİMGELER ve KISALTMALAR

Kısaltma	Açık Yazılışı
ABD :	Amerika Birleşik Devletleri
ABC :	Aktive B hücre alttip
ADCC:	Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity
AIDS :	Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
A.L :	Albumin-Lenfosit skorlaması
ALC :	Absolute Lymphocyte Count
BCR :	B hücre reseptörü
BCL-6 :	B hücre lenfoma protein
BL :	Burkitt Lenfoma
BOS :	Beyin omurilik sıvısı
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
CHOP :	Siklofosamid, adriamisin, oncovin, prednison
CRP :	C-Reaktif Protein
DBBHL :	Diffüz Büyük B hücreli lenfoma
EBV :	Epstein-Barr virüs
ECOG :	Eastern Cooperative Oncology Group
EKO :	Elektrokardiyografi
ELISA :	Enzyme-linked immunosorbent assay
FL :	Foliküler Lenfoma
GCB :	Germinal merkez B hücre alttipi
GELA :	Yetişkin Lenfoma Çalışma Grubu
HIV :	Human immunodeficiency virus
HL :	Hodgkin Lenfoma
IgG :	İmmün globulin G
İPİ :	Uluslararası prognostik indeks

İTAM :	İmmunreseptör Tirozin bazlı aktivasyon motifi
LDH :	Laktat dehidrogenaz
MİnT :	Uluslararası Mabthera Çalışması
NHL :	Non-Hodgkin Lenfoma
NK :	Naturel Killer
OS :	Genel sağkalım
PET :	Positron emisyon tomografisi
PET/BT :	Positron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Kombinasyonu
PFS :	Progresyonsuz sağkalım
PH :	Progresif hastalık
PMBL :	Primer mediastinal B hücre lenfoma alttipi
PR :	Parsiyel remisyon
R-CHOP :	Rituksimab- Siklofosfamid, Adriamisin, Vincristin, Prednisolon
R-CEOP :	Rituksimab, siklofosfamid, epirubisin, vinkristin, prednison
R-IPi :	Rituksimab sonrası revize edilmiş uluslararası prognostik indeks
R-CVP :	Rituksimab- Siklofosfamid, Vincristin, Prednisolon
SSS :	Santral Sinir Sistemi
SWOG :	Southwest Oncology Group
TNF :	Tümör nekroz faktör
TR :	Tam remisyon
WHO :	World Health Organization

ÖZET

RİTUKSİMAB SONRASI DÖNEMDE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA ALBUMİN-LENFOSİT SKORLAMASININ PROGNOSTİK DEĞERİNİN İNCELENMESİ

Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma'da IPI hala klinik pratikte kullanılan prognostik indekstir. Agresif bir lenfoma olmasına rağmen tam remisyona ulaşan hastaların tedavisi ve takip planına yardımcı olacak etkili ve yol gösterici prognostik faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Tüm dünyada bu yönde çok sayıda çalışma vardır. Biz de basit laboratuvar testleri olan ve hemen her hastada tanı anında istenen testlerden olan serum albumin düzeyi ve tam kan lenfosit sayısının hastalığın seyrini öngörmeye prognostik değerlerini inceledik. Çalışmamıza Ocak 2004 ile Aralık 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda CD20(+) diffüz büyük B-hücreli lenfoma tanısı ile izlenmiş 115 hasta dahil edildi. Evre, LDH, ektranodal tutulum, performans(ECOG), B semptomu, CRP, beta2-mikroglobulin, kemik iliği tutulumu, albumin ve hemoglobin değerleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu. Yaş, cinsiyet ve lenfosit sayısının sağkalım üzerine etkisi bulunmadı. Daha geniş hasta grubuyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Tam yanıt gösteren hastalar daha çok lenfosit sayısı normal hasta grubunda yer alsa da istatistiksel anlamlı ilişki gösterilemedi. Albumin $\leq 3,7$ gr/dl olan hastalara 1 puan, lenfosit sayısı $\leq 1,0 \times 10^9/L$ olan hastalara 1 puan verildi. Bu değerler normal olan hastalara puan verilmedi; böylece aldıkları puana göre A.L(0) düşük risk, A.L(1) orta risk, A.L(2) yüksek risk olmak üzere hastalar üç gruba ayrıldı. A.L skorlamasının sağkalım ve tedaviye yanıtla ilişkisini inceledik. Albumin-Lenfosit skorlaması alt grupları arasında ortalama sağkalım ve tedaviye yanıt açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu; ancak R-IPI skorlaması hem tedaviye yanıtı hem de sağkalımı öngörmeye üstün bulundu. Cox-regresyon modeli kullanılarak yapılan multivariate analizde albumin sağkalım üzerine diğer prognostik etkenlerden bağımsız risk faktörü bulundu. Daha geniş hasta popülasyonu ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunursa albumin içeren prognostik indekslerin geliştirilmesi önerilebilir. Albumine ek olarak, lenfosit sayısı yerine prognostik değeri daha yüksek parametreler kullanılarak yapılacak skorlamalar daha etkin olacaktır.

Dr. Zafer EMER, Uzmanlık Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D Aralık 2014

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF PROGNOSTIC VALUE OF ALBUMIN-LYMPHOCYTE SCORING IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA AFTER RITUXIMAB ERA

In diffuse large B-cell lymphoma, IPI is still a prognostic index used in clinical practice. Despite not being an aggressive lymphoma, the disease can be in a state of complete remission. Therefore, determination of the effective and guiding prognostic factors that will contribute to the treatment and follow-up plan is important. There are numerous studies in the literature in this respect. In this study, we investigated the prognostic values of serum albumin levels and lymphocyte counts which are simple laboratory tests and now asked for all patients for the diagnosis, on the course of the disease. The study included a total of 115 patients diagnosed with CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma at Ondokuz Mayıs University Medical Faculty, Department of Hematology between January 2004 and December 2013. Significant correlation was observed between stage, LDH, extranodal involvement, performance (ECOG), B symptoms, CRP, beta2-microglobulin, bone marrow involvement, albumin and hemoglobin values and survival. Age, gender and lymphocytes count had no effect on survival. Further studies involving larger patient series are needed. Despite the fact that the patients showing complete response mostly appear in normal lymphocyte level group, no statistically significant relationship could not be shown. Patients with albumin levels of $\leq 3,7$ gr / dl and those with lymphocyte count $\leq 1.0 \times 10^9 / L$ were given 1 point. The patients with normal values were not scored; the patients were divided into three groups as A.L (0) low risk, A.L (1) intermediate risk, A.L (2) high risk according to their scores. We also investigated the relationship between A.L scoring and survival and response to the treatment. Statistically significant difference was observed between Albumin-Lymphocyte scoring subgroups in terms of mean survival and response to the treatment. However, R-IPI scoring was superior both in predicting survival and response to the treatment. In multivariate analysis performed using Cox-regression model, albumin was found to be an independent risk factor from other prognostic factors. If similar results are obtained in studies with larger populations, development of prognostic index containing albumin can be recommended. As well as albumin, scoring techniques using parameters with high prognostic values instead of total lymphocyte counts would be probably be more effective.

Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, December 2014

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma'da IPI hala klinik pratikte kullanılan prognostik indekstir. Agresif bir lenfoma olmasına rağmen tam remisyon olan bir hastalık olduğundan tanı anında tedavi ve takip planına yardımcı olacak etkili ve yol gösterici prognostik faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Tüm dünyada bu yönde çok sayıda çalışma vardır. Biz de basit laboratuvar testleri olan ve hemen her hastada tanı anında istenen testlerden olan serum albumin düzeyi ve tam kan lenfosit sayısının hastalığın seyrini öngörmeye prognostik değerlerini inceledik.

Düşük lenfosit sayısının Hodgkin-Lenfoma'da, Foliküler lenfoma'da, N.K T-hücreli Lenfoma'da kötü prognoz olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (Siddiqui M. Ve ark., 2006; Dipti T. ve ark., 2008; Yasuhiro Oki ve ark., 2008). Rituksimab öncesi dönemde de düşük lenfosit sayısının kötü prognostik belirteç olduğunu destekleyen çalışmalar olsa da; özellikle rituksimab sonrası dönemde bu çalışmalar ve bulgular artmıştır (Cox MC. ve ark.,2008; Ngo L. ve ark.,2008). Rituksimab CD20(+) B hücrelere bağlanan bir monoklonal antikordur. Antikor aracılı hücresel sitotoksiteyi aktive ederek malign hücre yıkımını sağlar. Rituksimab aynı zamanda bağlandığı hücrede apoptozisi hızlandırır (Yasuhiro Oki ve ark., 2008). Bu mekanizmaların aktivasyonu için hastanın immün yanıtının yeterli olması gereklidir. Lenfosit sayısında düşüklük immün sistemin yetersizliğinin belirteci olarak hastada tedaviye yanıtın ve sağkalımın olumsuz seyredeceğinin göstergesi olabilir.

Destek tedavilerin iyileştirilmesi ve geliştirilmesi ile klasik prognostik faktörlerin etkisi giderek azalmıştır ve DBBHL'lı hasta yönetimi ile ilgili yeni prognostik faktörler bulmaya yönelik yayınlar daha yaygın hale gelmektedir (Ngo L. ve ark.,2008). Alternatif olarak diğer biyolojik ve klinik özellikler ön plana çıkmaktadır. Farklı özelliklerden yeni prognostik öngörüler geliştirilmeye başlandı. Örneğin; DNA ekspresyon analizi ile DBBHL'nin üç ayrı alt tipi belirlendi: Germinal merkez B hücreli (GCB), Aktive B hücreli (ABC) ve Tip 3 DBBHL. GCB ve non-GCB alt tipleri arasında sağkalım farkları istatistiksel olarak anlamlıydı. Yine c-myc ve bcl-2 ekspresyonları, tümör çapı, cinsiyet, protein ve albumin düzeyleri de prognoz açısından araştırılan parametrelerdir. Özellikle rituksimab öncesi dönemde yapılan çalışmalar

albumin düzeyinin prognostik belirteç olduğunu desteklemişti; buna rağmen rituksimab sonrası ve destek tedaviler geliştikten sonra veriler yeterince yenilenmedi (Ngo L. ve ark.,2008). Albumin düzeyi dikkate alınması gereken komorbid durumları, yüksek riskli ektranodal hastalığı, nutrisyonel durumu ve inflamasyon düzeyini göstermede önemli bir belirteçtir.(Park S. ve ark.,2014). Bununla birlikte Hodgkin hastalığı'nda, myelodisplastik sendromda, akut miyeloid lösemide, primer kutanöz T-hücreli lenfomada, splenik marjinal-zone lenfomada ve primer mediastinal DBBHL'da serum albumin düzeyi ile ortalama sağkalım arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. (Hasenclever D. ve ark.,1998; Arcaini L. ve ark.,2006; Chihara D. ve ark.,2006; Watanabe T. ve ark.,2010; Zhu YJ ve ark.,2011; Komrokji RS ve ark.,2012). Serum albumin düşüklüğünün hangi mekanizma ile azalmış sağkalım belirteçi olduğu açık değildir. Düşük albumin düzeyini; hastada tümöre karşı artmış inflamatuvar yanıt, kötü nutrisyonel durum ve artmış sitokin serbest salınımı ile açıklayan teoriler vardır.(Gupta D. ve ark 2010).Tümör dokusundan salgılanan ve hepatositlerden albumin sentezini azaltan IL-6 sitokininin serbest salınımında artış da lenfomalı hastalarda albumin düşüklüğünü açıklamaya çalışan teorilerden biridir. Ayrıca TNF- α artışı da serum albumin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. TNF- α ve IL-6 artışının tümörün agresifliğinin dolaylı belirteçleri olduğunu gösteren çalışmalar vardır(Hennig B. ve ark.,1988; Brenner DA. ve ark.,1990).Düşük serum albumin düzeyi yoğun inflamatuvar yanıtın sonucu olabilir ve tümörden kaynaklanan bu yoğun inflamatuvar yanıtta daha agresif malignitenin dolaylı göstergesi olabilir(McMillan DC. ve ark. 2001). Albumin, nutrisyonel durumunda önemli bir belirteçdir. Aktif malignitesi olan hastalardan beslenme durumu iyi olanların beslenme durumu iyi olmayanlara göre tedaviye yanıtları ve tedavi tolerasyonları daha iyidir. Kötü performans durumu ve eşlik eden fazla komorbid durumda hipoalbumemi ile bağlantılıdır. Albumin düşüklüğünde prognozun kötü olmasının nedeni hastaların dirençsiz olması ve yeterince sayıda ve dozda kemoterapi alamamaları olabilir.

Bizim çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2004 ile Aralık 2013 yılları arasında CD20(+) DBBHL tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 115 hastanın hepsinin tanı anında serum albumin düzeyi değeri ve tam kan lenfosit sayısı vardı. Hastaların tümüne R-CHOP kemoterapi rejimi planlanmıştı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık evresi, ektranodal

tutulum varlığı, performans durumu, kemik iliği tutulumu, serum LDH düzeyi, beta-2 mikroglobulin düzeyi, kür sayıları, hemoglobin-trombosit-beyaz küre-monosit gibi tam kan parametreleri ve IPI skorları geriye dönük kaynaklar incelenerek kaydedildi.

Albumin düzeyi ve tam kan lenfosit sayısını kullanarak Albumin-Lenfosit skorlamasını oluşturduk. Bilinen prognostik faktörler ile Albumin-Lenfosit skorlamasını karşılaştırmayı planladık. Serum albumin düzeyi ve lenfosit sayısının, tedaviye yanıt ve sağkalım üzerine bağımsız risk faktörü olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Non-Hodgkin Lenfomalar

NHL'lar; B, T lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir (Lichtman ve ark.,2010). Lenfositler, hematopoetik kök hücrelerden gelişirler ve hücre yüzey reseptörlerine göre farklı morfolojiler gösterirler (Fisher SG. Ve ark.,2004). Lenfoid tümör hücreleri, farklılaşma aşamasında duraksamış bu öncül hücrelerin klonal çoğalmasından oluşan malign formlardır. Kromozomal translokasyonlar, NHL olgularının %90'ında gösterilmiştir. Moleküler düzeyde, eşlik eden kromozomal kayıplar ve mutasyonlar olsun ya da olmasın, bu translokasyonlar, onkojen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır (Fisher SG. Ve ark.,2004).

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak çok heterojen hastalıklardır. Dolayısıyla histopatolojik sınıflama; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonu için önemlidir. Lenfomaları sınıflamada önerilen sistemler Tablo 1'de verilmiştir. Tüm bu sistemlerin ortak özellikleri; nodüler, folliküler ve küçük lenfoid hücre morfolojisinin yavaş gelişen hastalık ile ilişkili olması; blastik hücre ve büyük hücrelerin ise kötü prognoz ile ilişkili olmasıdır. Eski sınıflamaların patologlar ve klinisyenler arasında ortak tanımlama oluşturamaması ve yayınlanan çalışmaları yorumlamada güçlükler çıkarması nedeniyle sürekli yeni sınıflamaların yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur (Chan JKC.,2010).

Tablo 1. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler

Rappaport (1956)
Lukes-Collins (1966)
Kiel (1974)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması(1976)
Working Formulation (WF) Sınıflaması (1982)
REAL (Revised European-American Lymphoma) Sınıflaması (1994)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması (2001)
Revize WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması (2008)

Rappaport Sınıflaması: İnfiltrasyon paterni ve hücre morfolojisi göz önüne alınarak yapılmış bir sınıflamadır. İmmünolojik hücre kökenleri ile çelişmesi nedeniyle terk edilmiştir (Ruacan ve ark.,2004;Chan JKC.,2010 ;).

KİEL Sınıflaması: Histopatoloji ve sitolojiye dayanarak yapılmıştır. Daha sonra B ve T fenotiplerine göre yeniden düzenlenmiştir. Ancak nodal lenfomalar için yapılmıştır ve ektranodal lenfomalar için uygun bir sınıflama sistemi değildir. Natural killer (NK) hücre neoplazileri tanımlanmamıştır (Chan JKC.,2010; Ruacan ve ark.,2004).

Working Formulation (WF) Sınıflaması: Farklı sınıflama sistemlerinin kullanılıyor olması, tedaviye yönelik yapılmış olan çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırdığı için WF sınıflaması geliştirilmiştir. Histopatolojik ve sitolojik özelliklere dayanan bir sistemdir. İmmünfenotipik özelliklere göre sınıflama yapılmamıştır. Fakat günümüzde aynı morfolojiye sahip T hücreli lenfomalar ile B hücreli lenfomaların prognozlarının ve tedavi sonuçlarının farklı olduğu bilinmektedir. WF Sınıflaması, 1960 ve 1970 yıllarındaki protokoller ile tedavi edilen lenfoma hastalarının sağkalım verilerine dayanılarak yapılmıştır. Fakat günümüzde yenilenen tedavi yöntemleri ile sağkalım oranlarında anlamlı değişiklikler olmuştur (Ruacan ve ark.,2004; Chan JKC.,2010).

REAL (Revised European-American Lymphoma / Yenilenmiş Avrupa-Amerikan Lenfoma) Sınıflaması: REAL sınıflamasının temeli; ayrıntılı morfolojik analizleri ve immünolojik çalışmaları temel alarak hastalıkları tanımlayan KİEL sınıflamasına dayanmaktadır. İmmünolojik, genotipik, sitogenetik, klinik ve prognostik özellikler kullanılarak oluşturulmuştur. Nodal ve ektranodal ayrımı yapılmıştır. Morfolojik özellikler belirtilmemiş ve farklı kategorilerin derecelendirilmesi yapılmamıştır. Yinelenebilir ve kullanması kolay bir sınıflamadır. Farklı prognoza sahip lenfoma tiplerini ayırmada WF'ye üstünlüğü, çalışmalarla gösterilmiştir (Ruacan ve ark.,2004;Chan JKC.,2010).

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması: Yeni bir sınıflama sistemi değildir. WHO sınıflaması; REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi ve REAL sınıflamasında yeterli veri olmadığı için tahmini olarak belirtilen tanımların

kesinleştirilmesi ile oluşturulmuştur. 2008’de revize edilmiştir. WHO sınıflaması Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Prekürsör hücreli lenfoma Lenfoblastik Lenfoma, T hücreli/B hücreli
Periferik B hücreli neoplasmlar B hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma B hücreli prolenfositik lösemi Lenfoplazmositik lenfoma Mantle hücreli lenfoma Foliküler lenfoma Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma Nodal marjinal zone B hücreli lenfoma Dalağın marjinal zone lenfoması Saçlı hücreli lösemi Diffüz büyük B hücreli lenfoma Burkitt lenfoma Plazmasitom/Plazma hücreli miyelom
Periferik T ve NK hücreli neoplasmlar T hücreli prolenfositik lösemi T hücreli granüler lenfositik lösemi NK hücreli lösemi Mikozis fungoides/Sezary sendromu Periferik T hücreli lenfoma Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, tip (anjiosentrik) Enteropatik tip T hücreli lenfoma Hepatosplenik T hücreli lenfoma Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma Anaplastik T hücreli lenfoma Erişkin T hücreli lenfoma

Biyolojik davranışlarına göre NHL; indolent, agresif, yüksek derecede agresif, lokalize indolent olarak gruplandırılmıştır (Chan JKC.,2010). İndolent lenfomalar sıklıkla ileri yaşta görülür. Hastaların %80'den fazlası ileri evredir. Kemik iliği ve çevresel kan tutulumu sıktır. Düşük çoğalma hızına sahiptir. Büyük hücreli lenfomaya dönüşebilirler. Agresif lenfomalar her yaş grubunda görülebilir. Tanı anında hastalığın yaygınlığı değişkendir. Yüksek çoğalma hızına sahiptir. Tedavi edilmediklerinde sağkalım kısadır. Tedavi ile %70-80 tam remisyona sağlanır. Yüksek derecede agresif lenfomalar, sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde görülür, tanı anında ileri evrededir, kemik iliği ve çevresel kan tutulumu sıktır. Tedavi edilmediklerinde çok hızlı ilerleme gösterirler. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu sıktır. Lokalize indolent lenfomalar, her yaş grubunda görülebilir. Hastalık sınırlı kalmaya eğilimlidir. Tedavi ile kür sağlanabilir.

2.1.1 Non-Hodgkin Lenfoma Epidemiyoloji

NHL insidansı; yaş, coğrafi bölge, infeksiyöz etkenlere maruziyet, irksal faktörler ile değişmektedir. Kadınlarda akciğer, erkeklerde ise melanom ve prostat kanserinden sonra en hızlı artış görülen malignensidir (Ades ve ark.,2010). ABD'de en sık tanı konulan 5. kanser türü olmakla birlikte tüm malignensilerin % 4'ünü oluşturmaktadır. ABD'de NHL insidansında 1970-1995 yılları arasında yılda %3-4, 1995-2002 arasında ise yılda %1-2 artış saptanmış ve 1998-2002 yılları arasında insidans 100.000'de 19,4 olarak bildirilmiştir (Altekruse ve ark.,2009). Avrupa'da 1985-1992 arasında NHL insidansında artış %4.2 olarak bildirilmiştir (Cartwright ve ark.,1999). Avusturya'da 1991-2001 arasında yıllık artış %0.7- 1.2 ve insidans 100.000'de 14.3 olarak bildirilmiştir (Mitterlechner ve ark.,2006). NHL insidansında artış, gelişmiş ülkelerde ve batı toplumlarında Asya ve Afrika'dan daha fazladır (Ferlay ve ark.,2010). Yaş ile birlikte NHL insidansı artmaktadır. 65 yaş altında insidans 100.000'de 9.6 iken, 65 yaş ve üzerinde insidans 100.000'de 87.2 olarak bildirilmiştir (Altekruse ve ark.,2009). ABD ve batı ülkelerinde hastalar 6. ve 7. dekatta tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde 4. ve 5. Dekatta tanı almaktadırlar.

Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Erkek/kadın oranı 1.2-2.1 arasında, ABD'de 1.5, Avusturya'da 1.52, Çin'de 1.6, Tayland'da 1.2, Kuveyt'de 2.1, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1.7 olarak bildirilmiştir (Lee S ve ark., 1999; Altekrose ve ark.,2009; Ferlay ve ark.,2010; Sant ve ark 2010). Tiroid lenfoması kadınlarda daha sık görülen tek lenfomadır (Newton R. ve ark.,1997).

NHL'nin histolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (Anderson ve ark.,1998). DBBHL tüm dünyada en sık görülen histolojik tiptir. Amerika ve Avrupa'da tüm lenfomaların %26-40'ını oluştururken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde bu oran %59'lara kadar çıkmaktadır (Lee S ve ark.,1999; Economopoulos ve ark.,2005; Mitterlechner ve ark.,2006;Altekrose ve ark.,2009). Folliküler lenfoma diğer büyük histolojik alt gruptur. Sıklığı ABD'de %20, Avrupa'da %11-18 iken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde %3-10'dur (Newton R. ve ark.,1997; Biagi ve ark.,2002; Işıkdoğan ve ark.,2004; Ruacan ve ark.,2004; Pamuk ve ark.,2006; Lee MY ve ark.,2006;).

NHL'nin büyük bir kısmı lenf nodlarından gelişir. Avrupa'da birincil ektranodal hastalık oranı %30, ABD'de ise %22-25 olarak bildirilmiştir (Altekrose ve ark.,2009). Ortadoğu ülkelerinde ise bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır (Kim CW ve ark.,1992; Castella ve ark.,2001). Coğrafi farklılıklar görülmesine rağmen en sık ektranodal hastalık bölgeleri mide, cilt, ince barsak ve tonsildir (Newton R ve ark.,1997). Batı ülkelerinde birincil gastrointestinal lenfomaların büyük çoğunluğunu mide lenfomaları oluştururken, Ortadoğu ülkelerinde IPSID (immünproliferatif ince barsak hastalığı) ile ilişkili olarak ince barsak lenfomalarıda sıklığıdır.

Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye'de NHL ile daha genç yaşta karşılaşmaktadır. Erkeklerde daha sıklığıdır. Beş büyük merkezin verileri toplandığında 3704 hastanın %79.1'i NHL, %20.9'u Hodgkin Lenfoma (HL) olarak bildirilmiştir. Tüm lenfomalar içerisinde en sık görülen histopatolojik tiplerin sırası ile DBBHL (%30.1), Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL) (%10.4), Foliküler Lenfoma (FL) (%5.6) olduğu bildirilmiştir (10). Bir başka merkezden bildirilen 490 NHL hastasının %41'i DBBHL, %7.5'u mantle hücreli lenfoma (MHL), %6.2'si SLL, %6.1'i FL'dir (Pamuk ve ark.,2006). Ektranodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir. En sık ektranodal hastalık gastrointestinal kanaldadır. Güneydoğu Anadolu bölgesinde gastrointestinal

tutulunun çoğunluğunu ince bağırsak oluştururken, batı bölgelerde mide tutulumunun daha sık olduğu bildirilmiştir.

2.1.2 Non-Hodgkin Lenfoma Etiyoloji

Onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir mekanizmaları kanser gelişiminde önemli rol oynar. Kromozomal translokasyonlar NHL olgularının %90'ında gösterilmiştir. Moleküler düzeyde, eşlik eden kromozomal delesyonlar ve mutasyonlar olsun ya da olmasın, bu translokasyonlar onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır(Fisher SG ve ark.,2004).

Yakın akrabalarda NHL ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların varlığı NHL gelişme riskinde 1.7-3.5 kat risk artışı ile ilişkili bulunmuştur(Goldin ve ark.,2005). Bu durumun, genetik yatkınlıkla veya benzer çevresel etkenlere maruziyet ile ilişkili olup olmadığı arasındaki ayırım net değildir. Doğumsal bağışıklık sistemi yetmezlikleri, ataksi telenjektazi, Wiscott Aldridge sendromu, subakut kombine bağışıklık sistemi yetmezliği ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar artmış agresif lenfoma gelişme riski ile ilişkilidir (Müler ve ark.,2005;Jaffe ve ark.,2001). Bu hastalarda sıklıkla Ebsteinn Barr Virüs (EBV) varlığı saptanmıştır. Birincil bağışıklık sistemi yetmezliği sendromlarının görülme sıklığı ise nadirdir. Kalıtsal faktörler NHL insidansındaki artışı açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarda ve çölyak hastalığında NHL görülme sıklığı artmıştır (Smedby ve ark.,2008; Smitten ve ark.,2008). Bu artış; kullanılan bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerden çok, otoimmün süreçlerde devam eden yangısal durumun ve bozulmuş T hücre fonksiyonlarının neden olduğu lenfoma gelişmesinde artış ile açıklanmaktadır.

Organ nakli yapılan hastalarda bağışıklık sistemini baskılayan tedavilere bağlı olarak NHL gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (Gerbard ve ark.,1993; Arican ve ark.,2001). Bu durum bağışıklık sistemini baskılayan tedavinin süresi, dozu ve tipi ile ilişkili bulunmuştur. Nakil hastalarında NHL gelişmesinde, birincil EBV enfeksiyonu da güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Tranplantasyon sonrası risk; yaş, transplantasyonun tipi, EBV profili ve aldığı immünespresif tedavinin miktarına göre

değişmektedir. Stanford Üniversitesi'nin verilerine göre kardiyak transplantasyon sonrası hastaların %40'ında malign lenfoma gelişmiştir (Krikorian ve ark.,1988). Düşük doz immünesupresif alanlarda insidans %1-15 arasında değişmekte olup bu oran normal populasyonun 30-60 katıdır (Swerdlow ve ark.,2000; Loren ve ark.,2005).

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (acquired immunodeficiency syndrome-AIDS) 1981'de hastalık olarak kabul edildikten sonra ilk lenfoma hastası 1982'de rapor edilmiştir. İnsan immünyetmezlik virüsüne (human immunodeficiency virus- HIV) bağlı NHL risk artışının, CD4 sayısındaki azalma ile ilişkili olması; viral antijenik uyarı varlığında uzamış bağışıklık sistemi baskılanmasının ve B hücre çoğalmasının lenfoma gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir (Grulich ve ark.,2000;Maso ve ark.,2003). AIDS ilişkili lenfoma hastalarının $\frac{3}{4}$ 'ünde ektranodal tutulum ve ileri evre hastalık görülmektedir. En sık tutulan bölgeler meninksler, gastrointestinal sistem, kemik iliği, karaciğer, akciğer ya da plevradır (Lim ST ve ark.,2005). AIDS'li hastalarda NHL prevalansı %3-6'dır.

Gelişmiş ülkelerde nüfusun %90'ı, gelişmemiş ülkelerde %99'unda EBV seropozitifliği bulunmaktadır. Birincil enfeksiyon sıklıkla sessiz seyreder ve virus B hücrelerinin sitoplazmasında plazmid olarak kalır. Burkitt lenfomanın endemik olduğu Afrika'da ve Yeni Gine'de EBV genomu, tümör dokusunda gösterilmiştir. Ancak endemik olmadığı bölgelerde Burkitt lenfoma hastalarının yalnızca %20'sinde EBV genomu gösterilmiştir. Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde EBV ilişkili lenfosit hücre çoğalması; sitotoksik T hücreleri, antikor aracılı hücresele bağışıklık, NK aktivitesi ve endojen interferon ile engellenir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ise bu fonksiyonlar bozulmuştur ve EBV ile infekte B hücreleri çoğalırlar. EBV ile infekte B hücrelerinin yüksek mitotik hızları, mutasyon olasılığını arttırmaktadır. Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde EBV enfeksiyonu engellenememekte ancak B hücrelerinden malign klonlar gelişmesi engellenmektedir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda ise EBV ile infekte lenfositler lenfoma gelişiminde rol oynamaktadır (Fisher SG ve ark.,2004).

Helicobacter pylori, kronik gastrit ve peptik ülser gelişiminde rolü olduğu bilinen bir patojendir. *H. pylori*'ye karşı antikor pozitifliği, mide lenfoması gelişiminde 6 kat risk artışına neden olur (Passornet ve ark.,1994). Lenfoproliferatif hastalığın, *H.*

pylori eradikasyon tedavisi ile gerilediđi bildirilmiřtir (Stolte ve ark.,2002). Bu durum, H. Pylori enfeksiyonunun neden olduđu kronik antijenik uyarının ve inflamasyonun, lenfoma geliřiminde rolü olduđunu dűřündürmektedir.

İnsan T hücreli lenfotropik virűs (Human T Cell Lymphotropic Virus-HTLV), yavař ve ilerleyici enfeksiyona neden olur ve bađıřıklık sisteminin baskılanmasına yol açar. Tekrarlayan virűs replikasyonu, infekte yardımcı T hücrelerinin poliklonal çođalmasına neden olur. Sađlıklı bireylerde, viral proteinlere karřı geliřen bađıřıklık bu hücrelerin çođalmasını önler; ancak bazen enfekte bir hücre çođalmaya devam eder ve bu hücreler lenfomaya ilerler. HTVL'nin endemik olduđu Japonya'da ve Karayipler'de, Eriřkin T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma, tüm lenfoid malignitelerin %50'sini oluřturur (40). İnsan herpes virűsü 8 (human herpes virus 8-HHV 8) özellikle Kaposi sarkomu ile iliřkilidir. Primer efűzyon lenfoması sıklıkla HIV hastalarında gűrűlűr. Bu lenfoma alt tipinde, olguların çođunda HHV-8 saptanmıřtır (Fisher SG ve ark.,2004).

Hepatit C virűsű (HCV) mononűkleer hücrelerde replike olabilen lenfotropik bir virűstűr. Lenfoma hastalarında HCV prevalansı %13'tűr (Kennedy GA. ve ark.,2002;Colomo ve ark.,2003). HCV E2 proteininin kronik antijenik uyarısının, poliklonal B hücre çođalmasına yol açarak lenfoma geliřiminden sorumlu olduđu dűřűnűlmektedir.

NHL'nin patogenezinde mikrobiyal ajanlar ile birlikte ilaç ve toksik ve kimyasal madde maruziyeti de sorumludur. Özellikle organ transplantasyonunda kullanılan imműnsűpresif ajanlar, metotreksat, tűműr nekroz faktűr (TNF) alfa inhibitűrleri (etanercept, infliximab, adalimumab) gibi ajanlar lenfoma patogenezinde rol oynamaktadır (Askling J. ve ark.,2011). NHL patogenezinde etkisi olan diđer ilaçlar ise analjezikler, antibiyotikler, steroidler, digital preparatları, trankilizanlardır (Bernstein L ve ark.,1992; Zhang Y ve ark 2004). Danimarka'da yapılan bir çalıřmada postmenopozal hormon replasmanı alan kadınlarda NHL için artmıř risk gűsterilmemiřtir (Norgaard M ve ark., 2006). Tarım, balıkçılık, inřaat, motorlu aletler, telefon iletiřim ve deri sektörűnde çalıřanlarda artmıř NHL riski gűsterilmiřtir. Bitkilerle uđrařanlar, boyacılar, halıılar, tuđla ve tař iřçileri, tesisatılarda, çatı iřçileri ve űđretmenlerde artmıř risk gűsterilmiřtir (Colt JS ve ark.,2006). Pestisit, herbisit, sık olarak kullanılan organoklorinler ve fenoksiasetik asitin NHL patogenezi ile iliřkili

olduğu bilinmektedir (Quintana PJ ve ark.,2004;Colt JS ve ark.,2006). Organik çözücüler de (benzen, trikloretilen, yapıştırıcılar gibi) NHL için artmış risk oluşturmaktadır (Rego MA ve ark.,2002). Saç boya ları, ultraviyole ışık, beslenme faktörleri ile ilgili de epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır (Chiu BC ve ark.,1996; Soni LK ve ark.,2007). Özellikle 1980 öncesi saç boya larında riskin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Zhang Y ve ark.,2007). Süt, hayvansal yağ, karaciğer, et, kahve ve kola tüketiminin artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Meyve tüketiminin fazla olması riski azaltmaktadır (Chiu BC ve ark.,1996). Obezite ve egzersiz yapmama artmış risk ile ilişkili olabilmektedir (Chang ET ve ark.,2005). Artmış risk ile ilişkili gösterilen diğer maddeler ise iyonize radyasyon, elektromanyetik alanlar, alkol ve sigara kullanım ıdır (Boice JD ve ark.,1992).

Tablo-3. Hodgkin dış ı lenfomaların göreceli sıklık oranları

A. B hücreli HDL (% 88)
a. Büyük B hücreli lenfomalar (%30)
b. Foliküler lenfomalar (%25)
c. Mukoza ile ilişkili lenfatik doku (MALT) lenfoma (%7,5)
d. Kronik Lenfositik [KLL]/Küçük Lenfositik lenfomalar (%7)
e. Mantle cell lenfomalar (%6)
f. Mediastinal (Timik) Büyük B - hücreli Lenfoma (%2,5)
g. Lenfoplazmositik Lenfoma/ Waldenström Makroglobulinemisi (%2)
h. Nodal Marjinal Zon B -hücreli Lenfoma (<%2)
i. Splenik Marjinal Zon B -hücreli Lenfoma (<%1)
j. Ekstranodal Marjinal Zon B- hücreli Lenfoma (<%1)
k. İnvasküler Büyük B- hücreli Lenfoma (<%1)
l. Primer Efüzyon Lenfomas ı (<%1)
m. Burkitt Lösemi/Lenfoma (%2,5)
n. Lenfomatoid Granülo matozis (<%1)
B. T ve NK hücreli lenfomalar (~ %12)
a. Ekstranodal T/ NK hücreli Lenfoma
b. Kutanöz T hücreli Lenfoma (Mycosis Fungoides/Sezary Sendromu)
c. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Tablo “ WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues” dan türkçeleştirilerek oluşturulmuştur (Kaynak: William’s Hematology seventh edition. p1408)

2.2. DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA (DBBHL)

2.2.1 DBBHL Genel Bakış

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar agresif lenfomaların prototipidir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar ise hodgkin dışı lenfomaların %30–40’ını, agresif lenfomaların ise %80’inden fazlasını teşkil eder (Armitage JO ve ark.,1998). Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar geçmişte birçok farklı isim altında tanımlanmıştır. Retikulum hücreli sarkom, diffüz histiositik lenfoma, daha yakın zamanlarda diffüz mikst lenfoma, diffüz büyük hücreli lenfoma veya immünoblastik lenfoma terimleri kullanılmış ve WHO sınıflamasında son halini almıştır (Dennis D ve ark.,1992; Sergio B ve ark.,2002)

Çocuklar dahil her yaş grubu ve her iki cinsiyette görülebilmekle beraber daha sık olarak orta ve ileri yaşta görülmekte; kadınlara nazaran erkeklerde daha sık görülmektedir (Lichtman ve ark.,2005). Klinik olarak agresif bir lenfoma olan Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar lenf nodu ve/veya ektranodal alanlarda ortaya çıkabilir. En sık ektranodal tutulum alanları gastrointestinal bölge, cilt, kemik iliği, paranasal sinuslar, tiroid, MSS, karaciğer ve dalak gibi tutulumlarla presente olur (Moller ve ark.,2004;Ansell SM ve ark.,2005). Ancak başvuru sırasında kemik iliği ve/veya çevre kanı tutulumu nadirdir (Jonathan, 2009). Çoğu olgu de novo olarak ortaya çıkmasına rağmen düşük dereceli HDL’ların dönüşümü (transformasyon) ile de oluşabilir. Folliküler lenfoma (FL), KLL/SLL ve mantle cell lenfoma (MCL) buna örnektir (Lichtman ve ark.,2005).

Hücreler morfolojik olarak tutulan lenf nodunun ya da ektranodal alanın normal yapısını bozan diffüz büyüme paternine ve büyük hücre boyutuna sahiptir (Jonathan, 2009). Fakat hücresel morfolojilerine göre heterojendirler. Çoğu vakada neoplastik büyük lenfoid hücreler, sentroblastlara (büyük çentiksiz hücreler) ya da

immünoblastlara (tek, merkezi yerleşimli çekirdeği olan büyük lenfoid hücreler) benzer. Ayrıca multilobüler, Reed-stenberg hücresine benzer ve/veya anaplastik (garip pleomorfik çekirdekli) görünümde olabilirler, ve bazen ayırım için immunofenotipleme yapmak gerekebilir (Kumar V ve ark.,2005). Diğer bir morfolojik varyant, toplam malign hücre popülasyonunun %10'u ya da daha azını neoplastik B hücrelerinin oluşturduğu T hücre/ histiyositten zengin B hücreli lenfomadır. Patolojik değerlendirmede tanımlanan başlıca morfolojik varyantlar sentroblastik, immünoblastik, T hücre histiyositten zengin, anaplastik şeklindedir (Dominis M. ve ark.,2002). Ek olarak plazmablastik alt tip nadir olarak görülüp sıklıkla HIV pozitif hastalarda görülmektedir (Jonathan W. ve ark.,2008). Mediastinal (timik) Büyük B hücreli HDL, İntravasküler Büyük B hücreli HDL ve Primer Efüzyon Lenfoması (PEL) gibi farklı Büyük B hücreli HDL tipleri de vardır (Dogan A ve ark.,2000). PEL oldukça nadir olup başlıca HIV pozitif kişilerde görülürken, Mediastinal Büyük B hücreli HDL'nın timik B hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir ve klinik, immunofenotipik ve genetik olarak diğer Büyük B hücreli HDL'lardan farklıdır (Jonathan, 2009).

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomaların immunofenotipik özelliklerine bakılacak olursa genelde CD19, CD20, CD22, BSAP/PAX5 ve CD79a gibi pan-B antijenlerini ve vakaların %75'i kadarında yüzey immunglobulin eksprese ettiği görülür (Dominis M. ve ark.,2002; Jonathan, 2009). Bazı vakalarda bu antijenlerin bir ya da birden fazlası saptanamayabilir. CD30 ekspresyonu ise sıklıkla anaplastik varyantta görülür (Dominis M. ve ark.,2002). CD10 yaklaşık %30-%50 olguda, BCL6 ekspresyonu %80 olguda, CD5 ekspresyonu %10 olguda görülebilir (Dominis M. ve ark.,2002). BCL2 vakaların %75'inde eksprese edilirken CD138 ekspresyonu nadirdir (Dominis M. ve ark.,2002; Colomo ve ark.,2003).

Normalde T hücrelerinde ve miyeloid kökenli hücrelerde eksprese edilen CD43 ekspresyonu DBBHL' de yaklaşık % 20 – 40 arasındadır (Kennedy GA. ve ark.,2002). Bunlar de novo olabileceği gibi KLL/SLL ve MCL'dan transforme olmuş olabilir. MCL den transforme vakalarda BCL1 ekspresyonu olurken, KLL/SLL den transforme vakalarda CD23 ekspresyonu korunur (Richard I. Fisher ve ark.,2004). CD10 ve BCL6 germinal merkez B hücre benzeri tip (GCB-like type) Büyük B hücreli HDL'lar ile ilişkili iken ve aynı zamanda iyi prognozla ilişkili, IRF4/MUM1 ekspresyonu aktive

B hücre benzeri tipte (ABC-like type) ilişkili olup kötü prognoz göstergesidir (Hans CP ve ark.,2004; Ansell SM ve ark.,2005).

DBBHL' de sıklıkla çeşitli genetik anormallikler ve translokasyon, delesyon, duplikasyon ve diğer tanımlanmamış karyotip anormallikleri ile karşılaşmaktadır (Jonathan, 2009). Bu anormalliklerin hastalığın gelişimi ve prognozu üzerine çeşitli düzeyde etkisi olduğu belirtilmektedir. Kromozom translokasyonları vakaların yaklaşık % 50' sinde olur, kromozom dengesizlikleri ise yaklaşık % 70' inde görülür. En sık karşılaşılan anormallikler BCL6, BCL2 ve cMYC gen ekspresyonunda artış olmasıdır(Jonathan, 2009).

BCL6 geni 3. kromozomda yer alır. BCL6 ekspresyonu artışı DBBHL' de sık görülen genetik anormalliklerdendir ve olguların % 35 – 40'ında görülür. BCL6 normalde germinal merkez B hücrelerinde eksprese edilir ve germinal merkez hücrelerinin reaksiyonunda önemli rolü vardır. DBBHL 'de disregule, devamlı aşırı ekspresyonuna bağlı matürasyon duraklaması olur ve proliferasyona yol açar. BCL6 ekspresyonu daha çok de novo DBBHL' de görülür (Dominis M. ve ark.,2002; Lossos IS ve ark.,2006). BCL2 18. kromozomda yer alan bir protoonkogendir, apoptoza engel olarak B hücre sağ kalımını sağlar ve kemoterapi direnci ile ilişkilidir. Normalde apoptozun B hücre negatif seleksiyonunda önemli rol oynadığı germinal merkez hücrelerinde BCL2 ekspresyonu azaltılır. BCL2 deregulasyonu, DBBHL vakalarının yaklaşık % 28' inde t(14;18) ile birlikte dir (Ansell SM ve ark.,2005). Fakat DBBHL vakaların yaklaşık % 50' sinde t(14;18)' den bağımsız BCL2 aşırı ekspresyonu saptanabilir. DBBHL' de BCL2 ekspresyonunda artış olması olumsuz prognozu gösterir (Dominis M. ve ark.,2002; Lossos IS ve ark.,2006). cMYC; genelde Burkitt lenfomada görülen bir transkripsiyon faktörü olmasına rağmen DBBHL olgularının yaklaşık % 15' inde bulunmaktadır. Genelde deregulasyon t(8;14) ile olur. cMYC' in sağ kalım üzerine belirgin bir etkisi olmadığı belirtilmektedir (Dominis M. ve ark.,2002). İzole tümör süpresör gen P53 mutasyonu DBBHL' de sık görülmez fakat varlığı kötü prognozu gösterir (Dominis M. ve ark.,2002).

DBBHL hücrelerinde; interferon ve diğer sitokin sinyaline yanıt olarak gen ekspresyonu regülasyonunda önemli rol oynayan MUM1/IRF ekspresyonu siktir (% 51 – 75). Normalde B hücre farklılaşmasının terminal aşamasında eksprese olan

MUM/IRF-4; immünoblastik morfoloji ve primer nodal prezantasyon ile ilişkilidir (Dominis M. ve ark.,2002).

DBBHL' de prognozu etkileyebilen çok sayıda kromozom dengesizliği tanımlanmıştır; 1q, 5, 7q 12, 14. kromozom dengesizlikleri kötü prognozla ilişkili iken, +3 p iyi prognoz ile ilişkilidir, Xq, 7q, 12 p, 6, 9 ise prognoz üzerine anlamlı etkiye sahip değildir (Bea S. ve ark.,2004).

Histolojik çalışmalarda yüksek çoğalma hızını belirlemede kullanılan Ki67 antijeninin yüksek bulunması (>%60), DBBHL olgularında sağkalımı kısaltan faktörlerden biri olarak kabul edilir (Prosnitz L ve ark.,2004).

2.2.2 Klinik Bulgular

DBBHL'ların en sık görülen başlangıç bulgusu sıklıkla servikal, supraklavikular ve aksiller bölgelerde gelişen ağrısız lenfadenopatilerdir (Ansell SM ve ark.,2005). Olguların yaklaşık %30'ünde tanı sırasında ateş, kilo kaybı, terleme gibi sistemik belirtiler de bulunabilir ve kötü prognoz bulgusu olarak kabul edilir (Armitage JO ve ark.,1998;Lichtman MA ve ark.,2005). Yine tanı sırasında değişen derecelerde sitopenilere de rastlanabilir. Bu durum yaygın kemik iliği tutulumu sonucu olabileceği gibi immün (immün hemolitik anemi/lökopeni/trombositopeni) veya immün olmayan (hipersplenizm) nedenlerle de gelişebilmektedir. HDL ların önemli bir klinik bulgusu da ektranodal tutulumun sık görülmesidir. En sık ektranodal tutulum bölgesi de gastrointestinal sistem ve Waldeyer halkasıdır (Moller MB ve ark.,2004).

DBBHL' ların en sık görülen alt tipi olan DBBHL' de ise diğer HDL alt tiplerine göre ektranodal tutulum daha sık (yaklaşık % 40) görülmektedir (Moller MB ve ark.,2004 ;Lichtman MA ve ark.,2005). Serum LDH düzeyi hastaların yaklaşık yarısından fazlasında yüksek olur (Armitage JO ve ark.,1998,). Hastaların yaklaşık %75'i ileri evrede olup %25'inde lokalize hastalık mevcuttur (Lichtman MA ve ark.,2005). Ektranodal tutulum olarak en sık gastrointestinal sistem etkilenmekte olup ek olarak testis, tiroid, tükürük bezleri, deri, karaciğer, meme, nazal kavite, paranasal sinus ve MSS'den kaynaklanabilmektedir (Ansell SM ve ark.,2005)

Gastrointestinal tutulum; en sık rastlanan ektranodal tutulum şeklidir; ektranodal tutulumun yaklaşık % 20 – 30' unu oluşturur; genellikle bulantı, kusma, karın ağrısı ve dispepsi gibi spesifik olmayan semptomlar görülür. Gastrointestinal tutulumda en sık tutulum yeri midedir, bunu sırasıyla ince barsak, kalın barsak izler (Lichtman MA ve ark.,2005). DBBHL' de primer karaciğer tutulumu oldukça nadirdir, karaciğer tutulumunda olgularda genelde tek veya multipl kitle görünümü vardır, diffüz infiltrasyon ve tutuluma bağlı karaciğer yetersizliği ise oldukça nadirdir (Noronha V ve ark.,2005). Karaciğer tutulumunda sıklıkla infiltrasyona bağlı serum alkalen fosfataz ve gamma glutamil transpeptidaz artışı görülür, bununla beraber belirgin transaminaz artışı olmaz.

Paranasal sinüs tutulumu sık ektranodal tutulum tiplerinden biridir; frontal, maksiller, etmoid sinüs tutulumu olabilir ve ağrı, yüzde şişlik, epistaksis, solunum yolu obstrüksiyonu ve rinoreye yol açabilir. Paranasal sinüs tutulumu olan olgularda MSS yayılımı daha sık görülmektedir. (Hausdorff J ve ark.,1997)

Baş ağrısı, konfüzyon, hemiparezi, nöbetler ve kafa çifti tutulumu hastalığın nörolojik bulgularını oluşturmaktadır. MSS tutulumu özellikle AIDS ve organ nakli nedeniyle immünsupresif tedavi alan bağışıklığı baskılanmış kişilerde ve çok agresif lenfomalı hastalarda görülür. Nazofarengeal, testiküler ve intra oküler tutulum ve yaygın kemik iliği tutulumu olan olgularda MSS tutulum riski de artar (Herman TS ve ark.1979; Recht L ve ark.,1988; Mackintosh FR ve ark.,1982). Cilt tutulumu en çok primer kutanöz T-hücreli HDL'da görülürken B-hücreli HDL'ların da %20 kadarında gözlenebilir. Tutulan bölgede nodül oluşumu tipiktir (El -Helw L ve ark.,2004).

Bulanık görme, görme kaybı gibi belirtiler gösteren intra oküler tutulum ile birlikte ekstra oküler tutulum olarak göz kapağı, konjonktiva, derin lâkrimal bezler ve retrobulber bölgeyi tutabilmektedir (Meunier J ve ark.,2004).

Daha az görülen diğer belirtiler hastalığın olağan dışı yerleşimine bağlıdır. Kemik ağrısı kemik iliği tutulumu olmaksızın kemiklerin tutulduğu primer kemik lenfomasında sık görülür (Maruyama D ve ark.,2007). Genito-üriner tutulum üreter tıkanıklığı, renal-testiküler-ovaryal kitleler şeklinde görülebilir. Meme tutulumu

oldukça nadirdir. Yaşlı kadınlarda ise genelde tek taraflı kitle şeklinde görülür (Abbondanzo SL ve ark.,1996)

Nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük belirtileri ile kendini gösteren akciğer tutulumu da nadir görülür. Vena cava superior sendromu DBBHL' de yaklaşık % 5 oranında görülür. Plevral efüzyon erken evre hastalıkta nadir görülmekle birlikte ileri evre hastalıkta nispeten sık görülür.

Aritmi, bloklar, kalp yetmezliği ve perikardiyal efüzyon ile kendini gösteren kalp tutulumu oldukça nadirdir ve yine daha çok bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülür (Nascimento AF ve ark.,2007).

Lenfomalar bazen metabolik ve endokrinolojik belirtilere de neden olabilir. Hiperkalsemi, hiper veya hipoglisemi, uygunsuz ADH sendromu ve çeşitli elektrolit dengesizlikleri bunların en önemlileridir.

2.2.3 Tanı ve Evreleme

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Acil tedavi gerektiren olgularda iğne biyopsi yapılabilir. Patolojik preparatlar deneyimli patologlar tarafından incelenmelidir . Ayırıcı tanı; Hodgkin lenfoma, non - Hodgkin lenfoma, Kikuchi - Fujimoto hastalığı gibi reaktif lenf nodu hastalıklarını, metastatik karsinom, tüberküloz, sarkoidoz gibi neoplastik ve neoplastik olmayan geniş bir yelpazeyi kapsar (Hunt KE. ve ark.,2008). DBBHL tanı kategorisi B hücre fenotipi, diffuz büyüme paterni ve agresif klinik gidiş gibi bazı ortak özelliklere sahip NHL tipini içerir (Kumar ,Cotran,Robbins Basic pathology,2007). Histopatolojik olarak tanı konulduktan sonra, hastalığın vücuttaki durumunun belirlenmesi amacı ile bir takım tetkikler yapılmalıdır. Evreleme, klinik ve anatomik olarak yapılmaktadır. Klinik evrelemede dikkatli bir öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, göğüs ve abdomino-pelvik görüntüleme, kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Görüntüleme için genellikle bilgisayarlı tomografiler (BT) kullanılır. Kullanılması sıkıntılı durumlarda manyetik rezonans görüntüleme de kullanılabilir. Lenfoma tutulumu açısından ve hastalığın aktivitesi açısından pozitron emisyon tomografisi (PET) yapılabilir. Santral sinir sistemi tutulumu düşünülüyorsa beyin omurilik sıvısı (BOS) sitoloji yada hücre sayımı çalışılabilir (Armitage JO ve ark.,1998). Bu tetkikler sonucu yapılacak olan evreleme,

tedavinin etkin olup olmayacağını anlamamıza yarar. İyi bir öykü ve fizik muayene başlangıç tetkiklerini oluşturur. Fizik muayene lenf nodlarının palpasyonunu içermelidir. Kan testleri, kemik iliği biyopsisi, tomografiler ya da PET görüntüleme, evreleme için yapılmalıdır . Serum LDH düzeyi tümörü bulunan birçok hastada yüksektir ve prognostik bir faktör olarak kullanılabilir . B2 mikroglobulin, tanı koyma aracı olarak kullanılamayacak bir marker olsada tedaviye yanıtın izlemi açısından kıymetli bir tetkiktir (Toth D ve ark.,2013).

Malignensilerin ayrımında histopatolojik özelliklerden yararlanılması ve reed sternberg hücrelerinin erken 20. yüzyılda keşfi, lenfomaların Hodgkin hastalığı ve non - Hodgkin lenfomalar şeklinde gruplandırılmasını sağlamıştır (Armitage JO ve ark.,1998). Pratikte DBBHL, morfolojik olarak ve immunhistokimyasal olarak bir olgun B hücre belirteci olan CD 20'nin pozitif boyanması ile ayırt edilir. Bazı seyrek olgularda CD 20 negatif olabilir. Tüm B hücrelerinde bulunan CD 79 belirteci tanı koymada yardımcı olabilir. CD 138, CD 5, CD 10 belirteçleri de immunhistokimyasal olarak yardımcı olabilecek belirteçlerdir (Hunt KE ve ark.,2008).

Flowsitometrik inceleme, DBBHL' yı da içeren birçok hematolenfoid neoplaziye tanı koymamızı sağlayan hızlı ve güçlü bir yöntemdir. Neoplastik hücrelerin saptanmasına dayanır, bazı büyük hücreler hasardan ve frajiliteden dolayı saptanamayabilirler. Bununla beraber negatif flowsitometrik inceleme tanıyı ekarte ettirmez. DBBHL' da tüm B hücrelerinde bulunan CD19, CD20, CD79a belirteçlerinin saptanması immunfenotipi ortaya koyar. CD10, CD5 saptanması ve kappa ile lambda negatif saptanması da tanıya yardımcıdır (Hunt KE ve ark.,2008).

Her ne kadar Hodgkin lenfoma için geliştirilmiş de olsa Ann Arbor evreleme sistemi non - Hodgkin lenfomalar için de oldukça kullanışlı, anatominin baz alınarak yapıldığı bir evreleme sistemidir. Tüm dünya çapında anatomik evrelemede bu sistem kullanılmaktadır (Armitage JO ve ark.,1998).

Ann Arbor evrelemesi hastayı, tutulumun diyaframın bir tarafında ya da iki tarafında bulunmasına göre, lokalize ya da çoklu tutulum olmasına göre ve yaygın extranodal tutulumun bulunmasına göre 4 gruba ayırır. Extranodal tutulum E olarak gösterilir. Aynı zamanda 38 derecenin üzerinde ateş, çamaşırını değiştirecek

kadar gece terlemesi olması ve tanıdan önceki 6 ayda %10'dan fazla açıklanamayan kilo kaybı B semptomları olarak adlandırılır. Bu klinik bulguların olmaması durumunda hasta A, olması durumunda B olarak evrelenir (Armitage JO ve ark.,1998).

Tablo -4. Ann Arbor Evreleme Sistemi (Goldman İnternal Medicine 2011 Onkoloji)

LENFOMANIN MODİFİYE ANN ARBOR SINIFLAMASI	
EVRE	TANIM
1	Tek lenf nodu alanı (1) veya bir ekstra lenfatik alan (1e)
2	Diyafragmanın tek bir tarafında, 2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi(2) veya lokalize ekstralenfatik organ veya alan tutulumu ile beraber diyafragmanın tek bir tarafında, 2 veya daha fazla lenf nodu bölgesi (2E)
3	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu alanları (3), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik edebilir (3E)
4	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organ veya alanın diffuz tutulumu
A	B semptomu yok
B	Aşağıdakilerden en az birinin varlığı 1-Evreleme öncesi son 6 ay içerisinde bazale göre %10 dan fazla açıklanamayan kilo kaybı 2-Tekrarlayan >38 C açıklanamayan ateş 3-Tekrarlayan gece terlemesi

DBBHL' da spesifik sitolojik belirteçler, hastaların WHO' ya göre subgruplara ayrılmasına imkan tanımıştır (Gatter KC ve ark.,2001). Bu subtipler; sentroblastik, immunoblastik, T hücreli/histiyosit zengin, anaplastik, daha nadir olan; plazmablastik ve anaplastik lenfoma kinaz pozitif şeklindedir (Hunter KE ve ark.,2008).

2.2.4 PROGNOTİK İNDEKSLER

2.2.4.1 Prognostik İndeksler: Standart İPİ

Bir hastalığın nasıl seyredeceği konusunda, tanı anında bize ipucu veren parametrelere prognostik faktörler denir. Bu faktörler, bazen tedavi planlamasında da kullanılabilir. Bu durumda prediktif faktörler olarak adlandırılmaktadır. DBBHL, küratif bir hastalık olması nedeniyle tedavi yönetiminin iyi yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, hastalık gidişatının önceden belirlenebilmesi ve buna göre planlama yapılması çok önemlidir. Özellikle kötü prognostik özelliklere sahip hastaların belirlenmesi, daha agresif tedaviler ile progresyonsuz ve toplam sağkalım oranlarını artırmak için büyük önem taşır.(Bari A ve ark.,2009)

Malign tümörlerin çoğunda prognozu belirleyen en önemli faktör evredir. Fakat DBBHL'da evrenin yetersiz kaldığı görülmüş ve klinik, moleküler ve laboratuvar bulgularına ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en önemlisi, doksorubisin bazlı kemoterapiler ile tedavi edilen hastalarda prognoza etkiyen faktörlerin belirlendiği çalışmadır (Coiffier B ve ark.,1998). Tedavi öncesi faktörlerin değerlendirildiği bu çalışmada, ileri yaş, yaygın evre hastalık, ektranodal bölge tutulumu, bulky hastalık varlığı, ECOG performans statusu, B semptomlarının varlığı, serum LDH düzeyi yüksekliği, albumin düzeyi düşüklüğü ve serum $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi tek varyans analizinde toplam sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Serum $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi ve hipoalbuminemi dışındaki faktörler komplet yanıt ile de ilişkilidir. Cinsiyet arasında fark saptanmamıştır. Yaş sınırı 60 olarak alınmış, 60 yaş üstü hastaların prognozu daha kötü seyrettiği görülmüştür. Evre arttıkça ve ECOG performans durumu kötüleştikçe klinik yanıt oranı ve sağkalım düşmektedir. Evre, sınırlı ve ileri evre hastalık olmak üzere 2 ayrı grup oluşturulduğunda bu anlamlılık daha belirginleşmiştir. Yine ECOG performans durumu, 0 ve 1 olanlar ile 2 ve üzeri olanlar diye 2 gruba ayrıldığında anlamlılık artmıştır. Bulky hastalık ve B semptomlarının varlığında prognozun kötüleştiği belirlenmiştir(Ngo L ve ark.2008). Ektranodal tutulum sayısı 2 gruba ayrıldığında, 1 bölgenin üzerinde tutulum olması, hiç ektranodal tutulum olmaması veya tek bölge tutulumu olmasına göre daha kötü seyretmektedir. LDH düzeyinin üst sınırın

üzerinde olması kötü prognostik belirteçtir. Normal sınırın üzerinde olmasıyla 1.2 kat ve üzerinde olması arasında fark saptanmamıştır. Bu faktörler çoklu varyans analizinde değerlendirildiğinde yaş, ileri evre hastalık, kötü performans durumu, yüksek LDH düzeyi ve 1'in üzerinde ektranodüler organ tutulumu bağımsız faktörler olarak bulunmuştur(Park, J. H ve ark.,2014).

Prognoz üzerine etkileyen bu bağımsız faktörlerin klinik olarak kullanılabilmesi ve daha açıklayıcı bilgiler vermesi için bir indeks haline getirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, pozitif olan her faktöre bir puan verilerek toplam puan hesaplanmış ve gruplama oluşturulmuştur. 0 ve 1 puan düşük, 2 puan düşük-orta, 3 puan yüksek-orta, 4 ve 5 puan yüksek risk grubunu ifade etmektedir. Risk gruplarına göre tam remisyon oranları sırasıyla %87, %67, %55 ve %44 saptanmıştır. Benzer şekilde 5 yıllık sağkalım oranları da risk grubu yükseldikçe azaldığı görülmüş ve sırasıyla %73, %51, %43 ve %26 bulunmuştur. (Vaidya, R., and T. E. Witzig,2014)

Tablo- 5. İPİ puanlamasında kullanılan parametreler

Özellikler	Prognostik faktör (her biri için 1 puan)
Yaş	>60 yaş = 1 puan
Evre	Evre III ve ya IV = 1 puan
Serum LDH Düzeyi	Üst sınırın üzeri =1 puan
Extranodal Bölge Tutulumu	>1 = 1 puan
ECOG Performans Durumu	≥2 = 1 puan

Tablo- 6 Standart İPİ 'ye göre NHL hastalarının risk durumları

İPİ risk grbu	İPİ	Tam remisyon oranı	5 yıllık yaşam oranı
Düşük risk	0,1	% 87	% 73
Düşük-orta risk	2	% 67	% 51
Yüksek-orta risk	3	% 55	% 43
Yüksek risk	4,5	% 44	% 26

2.2.4.2 Prognostik İndeksler: Yaş Düzeltmiş İPİ

İleri yaşın, prognoz açısından kötü bir faktör olduğu saptandıktan sonra, altmış yaş sınır olarak alındığında üstündeki ve altındaki hastalarda ayrı ayrı değerlendirme yapılmıştır(Sehn L ve ark.,2007) Bu durumda, ektranodal organ tutulum varlığı ve sayısının prognoz üzerine etki etmediği saptanmıştır. Yalnızca 3 faktör, evre, LDH düzeyi ve ECOG performans durumu ile ilişki vardır. Bu faktörler de aynı puanlama yöntemi ile değerlendirildiğinde, 0 puan düşük, 1 puan düşük-orta, 2 puan yüksek-orta ve 3 puan yüksek risk grubunu oluşturmaktadır .

Tablo-7 Yaş düzeltilmiş İPİ' ye göre <60 yaş NHL hastalarının risk durumları

İPİ risk grubu	İPİ	Tam remisyon oranı	5 yıllık yaşam oranı
Düşük risk	0	% 92	% 83
Düşük-orta risk	1	% 78	% 69
Yüksek-orta risk	2	% 57	% 46
Yüksek risk	3	% 46	% 32

Tablo-8 Yaş düzeltilmiş İPİ' ye göre >60 yaş NHL hastalarının risk durumları

İPİ risk grubu	İPİ	Tam remisyon oranı	5 yıllık yaşam oranı
Düşük risk	0	% 91	% 56
Düşük-orta risk	1	% 71	% 44
Yüksek-orta risk	2	% 56	% 37
Yüksek risk	3	% 36	% 21

Bu indekslerin prognozun belirlenmesinde kullanışlı olduğu belirlendikten sonra, tüm randomize çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır.

2.2.4.3. Prognostik İndeksler: Evre Düzeltilmiş İPİ

Evrenin prognostik önemi saptanmıştır. İleri evre hastalar daha kötü seyretmektedir. Sınırlı evre hastalıkta tedavinin farklı olduğunu bilmekteyiz. Bu hastalarda 3 kür kemoterapi sonrası radyoterapi verilmektedir. Bu hastalarda evre çıkarılarak yapılan skora sisteminin prognoza katkısı incelenmiştir. Shenker ve arkadaşlarının, 3 kür antrasiklin bazlı kemoterapi sonrası radyoterapi alan hastalarda retrospektif olarak yaptığı çalışmada hastalar puanlama sistemine göre 0 puan iyi, 1 ve 2 puan orta, 3 ve 4 puan kötü grubu oluşturmaktadır. Evre 2 hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu sonucundan yola çıkılarak yapılan skora sisteminde yaş, ECOG performans durumu, LDH düzeyi ve evre 2 hastalık olmak üzere 4 faktör bulunmaktadır. İyi, orta ve kötü grupta 10 yıllık toplam sağkalım oranları sırasıyla 90, 56 ve 48 saptanmıştır (Shenker, T.N ve ark.,2002). Bu skorlamanın daha çok primer gastrik ve intestinal DBBHL hastalarında uygulanabilir olduğu görülmüştür (Cortelazzo, S ve ark.2002).

2.2.4.4. Prognostik İndeksler: Rituksimab Sonrası Revize Edilmiş İPİ

CD20 pozitif DBBHL hastalarında rituksimabın kombinasyon tedavisine eklenmesinin sağkalıma katkısı gösterildikten sonra R-CHOP kemoterapisi standart tedavi olmuştur. Yeni tedavi modalitelerinin belirlenme sürecinde, hastaların randomizasyonunda, standart ve yaş düzeltilmiş İPİ'nin kullanılması önerilmiştir. Fakat rituksimabın kullanıma girmesi sonrası aynı faktörler tarafından oluşturulan indeksin yararlı bilgiler verip vermediği tartışma konusu olmuştur.

Bu amaçla, daha önce yapılan randomize çalışmalar kullanılarak retrospektif incelemeler yapılmıştır. Ziepert ve arkadaşları, rituksimab kombinasyonlu tedavilerin kullanıldığı 3 çalışmanın verileri ile yaptığı analizde, standart İPİ'nin kullanılabilir olduğunu saptamışlardır (Ziepert, M ve ark.,2010). Fakat bu indekste 4 grubun olması ve sadeleştirme gerektiği düşünülerek yeni indeksler de oluşturulmaya başlanmıştır.

Faklı bir indeksin değerlendirildiği ilk çalışmada, populasyon bazlı retrospektif veriler kullanılmıştır. Kanada'da 2005 yılına kadar R-CHOP kemoterapisi ile tedavi edilmiş DBBHL hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada, aynı puanlama sistemi ile daha önceki gruptan farklı olarak yeni bir gruplama yapılmıştır. Standart İPİ ye göre daha kullanılabilir olduğu görüşü ortaya çıkmıştır (Sehn L ve ark.,2007).

Tablo-9. R-İPİ skoruna göre NHL hastalarının risk durumları

İPİ risk grubu	İPİ puanı	4 yıllık PFS	4 yıllık OS
Çok iyi	0	%94	%94
İyi	1,2	%80	%79
Kötü	3,4,5	%53	%55

Yine 2010 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmada, 60 yaş üstü hastalarda standart İPİ, E-İPİ, aaİPİ ve R-İPİ değerlendirilmiştir. R-İPİ için çok iyi grup hastalar bulunmasa da, iyi ve kötü grup arasında anlamlı farklılık bulunmaktaydı (Advani, R.H ve ark.,2010) . Benzer şekilde, Bari ve arkadaşları da, standart İPİ'ye göre R-İPİ'nin daha kullanışlı olduğu ve randomize çalışmalarda kullanılması gerektiği sonucuna varmışlardır (Bari, A ve ark.2010) . Fakat tartışma halen devam etmekte ve geniş hasta gruplarını içeren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.4.5. Prognostik indeksler: Diğer Prognostik Faktörler

Bu indeksler oluşturulurken kullanılan faktörlerin dışında, prognoza etkideği net olarak tanımlanamamış klinik ve moleküler belirteçler de vardır. B semptomlarının varlığı, $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi yüksekliği, bulky hastalık varlığı ve bazı genetik değişiklikler bunlara örnek teşkil eder.

DBBHL'in heterojen bir hastalıktır. Gen ekspresyon profillerine bakılarak moleküler patogenezi aydınlatılmaya çalışılmakta ve sınıflama yapılmaktadır. Bu bağlamda, GCB ve ABC olmak üzere iki ana grup oluşturulmuştur. GCB, ABC alttipine göre daha iyi prognoza sahiptir. T(14;18) bu grupta %30-40 civarında görülmekte ve iyi prognostik bir faktördür. ABC alttipinde ise trizomi 3 ve INK4A/ARF delesyonu daha çok saptanmaktadır. Kötü prognozla ilişkilidir. Rituksimab eklendikten sonra da bu kötü prognoz devam etmektedir (Lenz, G ve ark.,2008).

Kromozomal translokasyonların prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu alanda saptanmış 3 onkogen bulunmaktadır. BCL-2 translokasyonu daha çok ABC alttipinde olmak üzere olguların üçte birinde saptanmaktadır. Fakat ABC alttipinde prognostik önemi yok iken, R-CHOP kemoterapisi alan GCB alttipinde kötü prognozla ilişkilidir(Iqbal, J ve ark.,2011) . BCL-6, daha çok ABC alttipinde olmak üzere olguların üçte birinde görülmektedir. CHOP kemoterapisi alan hastalarda prognozla ilişkili değil iken, R-CHOP alan hastalarda prognoza etkidiği görülmektedir(Shustik, J ve ark.,2010) . MYC translokasyonu çok nadir görülse de, doksorubisin bazlı tedavi alan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. Dubble-hit lenfoma, çoğunlukla MYC ve BCL-2 olmak üzere iki translokasyonun bir arada olduğu olguları tanımlamaktadır. Sınıflandırmada, DBBHL ve Burkitt lenfoma arasında bulunur ve İPİ'den bağımsız olarak kötü prognoz belirteçidir(Horn, H ve ark.,2013).

Bu çalışmalar ile, moleküler ve genetik değişikliklerin prognostik önemi vurgulansa da, skorlama sistemleri içinde henüz yerlerini almamıştır. Bu bilgilerin randomize çalışmalarda kullanılabilmesi veya tedavi planlamasında yer alabilmesi için ileri çalışmalar ile teyit edilmesi ve klinik uygulanabilirliğinin araştırılması gerekmektedir..

2.2.5 TEDAVİ

DBBHL, kombinasyon kemoterapisi ile kür sağlanabilecek ancak tedavisiz bırakılırsa bir yıldan az yaşam süresine sahip agresif bir hastalıktır DBBHL'lar agresif tümörler olup, tedavisiz hızla ölüme yol açarlar. Kemoterapi ile %60 - 80'inde tam

remisyon sağlanabilir, bu hastaların da yaklaşık %50'si birkaç yıllık hastalısız bir dönem geçirdiklerinde tam tedavi edilmiş sayılırlar. Sinsi gidişli B hücreli lenfomaların tedavileri zordur. Moleküler profil belirleme çalışmalarıyla konvansiyonel kemoterapi ile tedavi edilebilecek hastaları saptamak amaçlanmaktadır.

Histopatolojik tanı konduktan ve klinik, anatomik evreleme yapıldıktan sonra tedavinin planlandığı aşamada hastanın viral serolojik değerlendirilmesinin yapılması, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi, elektrokardiyografi ve kardiyak rezervin değerlendirilmesi, santral sinir sistemi tutulumu açısından beyin omurilik sıvısının incelenmesi, fertilitate riski nedeni ile genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar verilmesi, boyun bölgesine radyoterapi planlanan hastalarda ise TSH, serbest T3 ve T4 ölçümü yapılması önerilir (Türk hematoloji derneği, 2012).

DBBHL için konvansiyonel tedavi antrasiklin bazlı kemoterapidir. CHOP protokolu adı verilen kemoterapi rejiminde siklofosamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon kullanılır (Hunt ve Reachard, 2008). Lokalize hastalık için 6 kür rituksimab ile kombine CHOP tedavisi (R - CHOP) veya 3 kür R - CHOP ve tutulu alan radyoterapisi (TART) önerilmektedir. Erken evre hastalıkta önerilen tedavi şekli 4 kür R - CHOP uygulaması, ileri evre DBBHL'da önerilen tedavi şekli 6 - 8 kür R - CHOP uygulamasıdır (Cömert ve ark., 2012).

Ritüksimab'ın (anti CD 20 monoklonal antikoru) eşlik ettiği konvansiyonel kemoterapide (CHOP tedavisi), hastanın durumunda bozulma olmaksızın genel survey % 60 - 70 civarındadır (Nyman ve ark., 2007). CHOP tedavisi 21 günde bir uygulanan standart bir kemoterapi rejimi olarak kabul edilmektedir (Pfreundschuh ve ark., 2008).

Primer testis lenfoması orşiyektomiye takiben kombine kemoterapiden oluşur. Karşı testiste nüks sık görülebileceğinden radyoterapi yapılmasını öneren onkologlar mevcuttur. Bu hastalarda SSS tutulumu da sık olduğundan proflaktik intratekal kemoterapi önerilmektedir (Goldman ve ark., 2011).

Gastrointestinal DBBHL'da cerrahi nadirdir. Adjuvan kemoterapi veya radyoterapi verilebilir (Goldman ve ark., 2011). Gastrik lenfomada helikobakter pylori tedavisi lenfomayı eradike edebilir (Miller ve ark., 2010).

SSS tutulumu kitleden çok leptomeningeal tutulum şeklindedir. İntratekal tedavi verilebilir (Miller ve ark., 2010). Primer SSS lenfoması steroidlere çok duyarlıdır ancak en iyi sonuçlar tek başına yada sitarabin ile kombine yüksek doz metotreksat ile elde edilir. CHOP gibi konvansiyonel kemoterapilere fayda minimaldir. Relaps olan vakalarda radyoterapi kullanılabilir (Goldman ve ark., 2011).

Bulky hastalığı olanlarda kemoterapinin kür sayısını arttırmakla beraber radyoterapi uygulanması da önerilir (Pfreundschuh ve ark., 2008).

Yüksek tümör yükü olan hastalarda tümör lizis sendromuna dikkat edilmelidir, tedavi esnasında oluşabilecek febril nötropenide granulosit stimule edici faktörler de (G – CSF) kullanılabilir (Türk hematoloji derneği, 2012).

Diffüz büyük B hücreli lenfoma nüksünde otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) halen standart tedavi yöntemi olarak görülmektedir (Philip ve ark., 1995). Başlangıçta orta - yüksek yada yüksek IPI skoruna sahip hastalarda OKİT ilk basamak tedavide kullanılabilir. Bu konuda bir çok randomize prospektif faz III çalışması mevcuttur fakat elde edilmiş net bir sonuç yoktur (Gianni ve ark., 1997; Santini ve ark., 1998; Haioun ve ark., 2000). Son yayınlanan çalışmalarda OKİT'in sağ kalım üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (Strehl ve ark., 2003; Greb ve ark., 2007). İlk basamak tedavi sonrası özellikle 12 ay içerisinde nükseden olguların yada tedaviye dirençli olguların prognozu kötüdür. Bu hastalarda, OKİT ile de başarısız olunursa allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT) ikinci seçenek olarak düşünülebilir (Ljungman ve ark., 2010).

Tedavi sonrasında yeniden evrelemede daha çok bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır fakat BT ile değerlendirmede rezidü dokuda tümoral aktivite belirlenmesi mümkün değildir ve bazen BT, malign doku - rezidü doku ayrımını yapmakta yetersizdir. Bu yüzden yeniden evrelendirme için PET görüntüleme daha sık kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar da PET ile görüntülemenin güvenilirliğini desteklemektedir (Guppy ve ark., 2003; Juweid ve ark., 2005).

Kemoterapiye yanıt değerlendirilmesinde International Working Group (IWG) kriterleri kullanılmaktadır. Yapılan görüntüleme tetkikleri ile kemoterapi öncesi ve sonrası tümör yükü ve klinik durum kıyaslanmaktadır. IWG kriterlerine göre hastalar tam yanıt, kanıtlanamamış tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtız hastalık, progresyon olmak üzere 5 ana gruba ayrılırlar

Tablo - 10 NHL' da tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılan IWG kriterleri

Tam yanıt	<ul style="list-style-type: none"> -Tedavi öncesindeki hastalıkla ilgili semptomların tamamen iyileşmesi -LDH düzeyinin normale dönmesi -Lenf nodundaki büyüklüğün 1 cm'den az olması -Tedavi öncesinde var olan splenomegalinin ve tüm organ büyüklüklerinin normale dönmesi -Karaciğer ve dalaktaki tüm nodüllerin kaybolması -Tedavi öncesinde varsa kemik iliği tutulumunun kaybolması
Kanıtlanamamış tam yanıt	<ul style="list-style-type: none"> -Tedavi öncesindeki hastalıkla ilgili semptomların tamamen iyileşmesi -LDH düzeyinin normale dönmesi -Lenf bezinin büyüklüğünün 1,5 cm'den büyük olmaması ve tedavi öncesine göre boyutunda %75 azalma olması -Tanımlanmamış kemik iliği tutulumu
Kısmi yanıt	<ul style="list-style-type: none"> -En büyük 6 lenf bezinde dikey olarak %50'den fazla küçülme -Tedavi öncesinde var olan splenik/hepatik nodüllerin %50'den fazla küçülmesi -Hiçbir lezyonun (örneğin lenf bezi yada hepatik nodül gibi) %25'den fazla büyümemesi -Yeni lezyon gelişmemesi
Yanıtız hastalık	<ul style="list-style-type: none"> -Yanıt olmaması -Progresyon kriterlerine girmemesi
Progresyon	<ul style="list-style-type: none"> -Tedavi öncesinde var olan lenfadenopati, splenik yada hepatik nodüllerin veya herhangi bir lezyonun hacminin %50'den fazla artması -Tedavi sırasında yada bitiminde yeni lezyon ortaya çıkması

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2004 ile Aralık 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda CD20(+) diffüz büyük B-hücreli lenfoma tanısı ile izlenmiş hastaların dosyalarının ve bilgisayar kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Çalışmamızda 220 hastanın bilgileri taranmış ve kaydedilmiştir. Çalışmamızın etik kurul onayı 24.04.2014 tarihli Ondokuz Mayıs Üniversitesi yerel etik kurulu tarafından verilmiştir.

Hastalar bilgisayar veri tabanındaki tanı girişlerine göre geriye dönük tarandı. DBBHL tanısı alan 220 hasta kaydedildi. Bu hastalardan patoloji sonuçları O.M.Ü Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D'na ait olanlar çalışmaya dahil edildi. Başka merkeze ait patoloji sonucuna göre tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta dosyaları incelendi. Çalışmaya sadece R-CHOP kemoterapi rejimi planlanan hastalar dahil edildi. Bu kriterlere uyan 115 hastanın verileri hasta takip formuna kaydedildi. Tanı tarihi olarak patoloji sonuç tarihi alındı. Hastaların tanı tarihindeki fizik muayene, laboratuvar sonuçları,görüntüleme kayıtları hasta dosyalarına ulaşılarak incelendi. Hastaların cinsiyeti, tanı anındaki yaşı gibi basit demografik özellikler belirlendi. Patoloji preparatının ne şekilde ve hangi organ-dokudan alındığı kaydedildi. Kemik iliği biyopsi sonuçları incelendi. Kemik iliği patoloji sonucu olmayan ve ya merkezimize ait verisi olmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinin tanı tarihi ve ya öncesine ait bilgisayarlı tomografi sonuçları vardı. Bazı hastaların ek olarak PET/BT sonuçları da vardı ve bu hastalarda evreleme PET sonuçlarına göre yapıldı. Tanı anında hastaların performans durumları ve B semptomu varlığı klinik takip dosyalarındaki fizik muayene bulgularına dayandırılarak kaydedildi. Ekstranodal tutulum bölgeleri varsa öncelikle biyopsi, daha sonra PET/BT, daha sonra da bilgisayarlı tomografi sonuçları kullanılarak belirlendi. Hastaların evreleri Ann Arbor evreleme sistemine evre 1,evre 2,evre3 ve evre 4 olarak belirlendi. Hastaların prognostik skorları IPI'ye göre hesaplandı. Hastaların kaç kür kemoterapi aldığı, kemoterapinin hangi tarihte başladığı ve tedavi sürecinde kemoterapi değişiklikleri belirlendi. Hastalarınhemoglobın,trombosit,beyazküre,monosit,lenfosit,LDH,albumin,sedimentasyon ve CRP değerleri kaydedildi.Hastaların tedavi yanıtları IWG kriterlerine göre

sınıflandırıldı.Değerlendirmede 3 kür kemoterapi ve tedavi sonunda yapılan bilgisayarlı tomografi ve PET/BT görüntüleme sonuçları kullanıldı.Hastaların tanı tarihi tedaviye başlama tarihi olarak kabul edildi.Hastaların hastaneye başvurdıkları en son tarih ve ya eksitus oldukları tarih çalışmanın sonlandığı tarih kabul edildi.SPSS veri tabanı kullanılarak iki tarih aralığındaki takip süresi belirlendi.Hastaların takip süresince progresyon ,metastaz,relaps,kemoterapi değişimi,tedavi sonlanması ve ölüm gibi durumları tarihleriyle belirlendi.Hasta özellikleri ile IPI risk gruplarının karşılaştırılmasını planladık.Tanı anındaki evre,kemik iliği tutulumu,yaş,peformans,ekstranodal tutulum,IPI puan, hemoglobin,trombosit,beyaz küre,monosit,lenfosit,LDH,albumin,sedimantasyon ve CRP verilerinin sağkalımla ve tedaviye yanıtla ilişkisi incelemeyi planladık.

Hastalar albumin düzeyi ve lenfosit sayısı kullanılarak yapılan skorlamaya göre üç gruba ayrıldı. Albumin<3,7gr/dl olan hastalara 1 puan, ALC $\leq 1,0 \times 10^9$ /L olan hastalara 1 puan verildi. Bu değerler normal olan hastalara puan verilmedi;böylece aldıkları puana göre AL(0) düşük risk,AL(1) orta risk,AL(2) yüksek risk olmak üzere hastalar üç gruba ayrıldı.A.L skorlamasının sağkalım ve tedaviye yanıtla ilişkisini incelemeyi planladık.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin istatistiksel analizi, Statistical Package For Social Sciences version 15.0 (SPSS – 15,0 for windows) paket programı ile %95 güven aralığında yapıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Kruskall Wallis ve Mann Whitney U, Independent T Testleri, Ki - kare istatistiksel analizleri kullanıldı. P < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hasta özelliklerinin ve risk skorlamalarının sağkalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Çok değişkenli analizde ,olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmeye bağımsız etkenler geriye doğru seçim yöntemi ile cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Serum albumin değeri ve lenfosit sayısının tanıyı öngörmeye tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analizi ile incelendi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2004 ile Aralık 2013 tarihleri arasında O.M.Ü Tıp Fakültesi Hematoloji B.D 'nda CD20(+) DBBHL tanısı ile takip edilen ve R-CHOP kemoterapi rejimi almış olan 115 hasta dahil edildi.

Tablo-11. Hastaların Demografik özellikleri

Özellikler		Hastalar (N)	Hastalar (%)
Cinsiyet	Kadın	65	56,5
	Erkek	50	43,5
Yaş	<60	52	45,2
	≥60	63	54,8
Evre	1-2	39	33,9
	3-4	76	66,1
İPİ	Düşük	36	31,3
	Düşük-orta	23	20,0
	Yüksek-orta	27	23,5
	Yüksek	29	25,2
B semptomu	Var	68	59,6
	Yok	37	32,5
Extranodal Tutulum	<2	81	70,4
	≥2	34	29,6
Kemik iliği tutulumu	Var	8	18,5
	Yok	107	81,5
Performans	ECOG 0-1	55	47,8
	ECOG ≥2	60	52,2
LDH	≤480 u/L	78	67,8
	>480 u/L	37	32,2
Albumin	<3,7 gr/dl	58	50,4
	≥3,7 gr/dl	57	49,6
Lenfosit	≤ 1,0×10 ⁹ /L	27	23,5
	> 1,0×10 ⁹ /L	88	76,5

Araştırmaya alınan 115 hastadan 50 hasta (%43,5) erkek, 56 hasta (%56,5) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması 59,07±14,926 (18-88 yaş), kadınların yaş ortalamaları 60,17±15,97, erkeklerin yaş ortalamaları 57,64±13,67 idi.

Olguların yaşları; 60 yaş ve altı ,60 yaş ve üzeri olarak 2 ayrı grupta incelendiğinde 52 hasta (%45,2) 60 yaş ve altı , 63 hasta ise (%54,8) 60 yaş ve üzeri grupta idi.

Tanı anında Ann Arbor evreleme sistemine göre hastaların 39 (%33,9)'u Evre 1-2 76(%66,1) i Evre 3-4 dü.

Altmış sekiz hastada (%59,6) hastalıklarının başlangıcı sırasında B semptomu mevcuttu,37 hastada (%32,5) ise B semptomu yoktu.

Hastalık tutulumu olan ektranodal bölge sayısı 81 hastada (%70,4) ikinin altında, 39 hastada (%29,6) iki ve üstünde idi.

Kemik iliği tutulumu 8(%18,5) hastada varken,107(%81,5) hastada kemik iliği tutulumu yoktu.

Tanı anında ECOG performans durumu; 55 hastada (0,1) iken 60 hastada ≥ 2 idi.

Tanı anında IPI skoruna göre 36 hasta (%31,3) düşük risk, 23 hasta (%20) düşük-orta risk, 27 hasta (%23,5) yüksek-orta risk, 29 hasta (%25,2) ise yüksek risk grubunda idi.

Tablo-12. Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi

	Hastalar (N)	Hastalar (%)
Tam yanıt	79	68,7
Yanıtsız hastalık	22	19,1
Relaps	9	7,8

Hastaların 101 ine birinci basamak kemoterapi planlanmıştı. On biri kemoterapi sonrası radyoterapi almıştı. Tedaviye yanıt değerlendirilmesi IWG kriterlerine göre yapıldı. Tam yanıt ve kanıtlanmamış tam yanıt grupları birleştirildi. Kısmi yanıt grubu oluşturulmadı. Yanıtsızlık hastalık ve progresyon olan hastalar aynı gruba dahil edildi. Hedeflenen sayıda

kemoterapi alıp tam yanıt olan hastaların takiplerinde nüks etmeleri relaps grubu olarak oluşturuldu.

Hastaların 79(%68,7)'u tedaviye tam yanıt göstermişken ,22(%19,1) hasta yanıtız kalmıştır.Dokuz hasta (%7,8) takiplerinde nüks etti.

Tablo-13. Hasta Gruplarında Albumin Düzeyi Karşılaştırılması

Hasta Grupları	Albumin (gr/dl)	P değeri
Kadın	3,81	0,724
Erkek	3,86	
Yaş <60	3,91	0,21
Yaş ≥60	3,77	
Evre 1-2	4,18	<0,001
Evre 3-4	3,65	
B semptomu var	3,56	<0,001
B semtomu yok	4,28	
Extranodal tutulum <2	4,0	<0,001
Extranodal tutulum ≥2	3,43	
Kemik iliği tutulumu var	3,65	0,42
Kemik iliği tutulumu yok	3,85	
ECOG 0,1	4,18	<0,001
ECOG ≥2	3,58	
LDH Normal	4,02	<0,001
LDH Yüksek	3,44	
Hbg ≤12 gr/dl	3,52	<0,001
Hbg >12 gr/dl	4,23	
CRP <10 mg/L	4,22	<0,001
CRP ≥10 mg/L	3,52	
ALC ≤ 1,0×10 ⁹ /L	3,41	<0,001
ALC >1,0×10 ⁹ /L	3,96	
AMC ≤0,6×10 ⁹ /L	3,87	0,4
AMC >0,6×10 ⁹ /L	3,77	
B2 ≤2600 ng/ml	4,17	<0,001
B2 >2600 ng/ml	3,45	

Kadın ve erkek hastaların albumin değeri incelendiğinde normal dağılım gösterdiği görüldü. Her iki grupta albumin ortalama değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü (p=0,724).

Hastalar 60 yaş altı ve 60 yaş üstü olarak iki gruba ayrılıp ortalama albumin değeri independent sample T test kullanılarak karşılaştırıldı, anlamlı fark olmadığı tespit edildi(p=0,21).

Erken evre(1-2) hastalarda albumin ortalaması 4,18gr/dl iken ileri evre (3-4) hastalarda albumin ortalaması 3,65 gr/dl tespit edildi. İki grup arasında anlamlı fark görüldü.(p<0,001).

B semptomu olan hastalarda albumin ortalaması B semptomu olmayanlardan daha düşüktü. Ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı şekilde ektranodal tutulumu iki ve ya daha fazla bölgede olan hastaların albumin ortalamaları bir ölge ve tutulum olmayanlardan daha düşük bulundu istatistiksel anlamlı fark vardı(p<0,001).

Kemik iliği tutulumu olan ve olmayan hastalarda albumin ortalama değeri karşılaştırıldığında kemik iliği tutulumu olanlarda ortalama değer daha düşük olsada istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi(p=0,42).

Performans durumu ECOG 0,1 olan hastaların ortalama albumin değeri ECOG ≥ 2 olan hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu(p<0,001).

Periferik kan lenfosit sayısı $\leq 1,0 \times 10^9/L$ olan hastaların albumin değerinin lenfosit sayısı $>1,0 \times 10^9/L$ olan hastalardan anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi(p<0,001). Monosit sayısına göre gruplandırılan hastaların albumin ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edilmedi(p=0,4).

LDH<480 u/L grubunda albumin ortalaması LDH ≥ 480 u/L grubundan anlamlı yüksek bulundu(p<0,001). Beta2 mikroglobulin 2600 ng/ml den küçük olan hastaların albumin değeri yüksek olanlardan anlamlı yüksek bulundu(p<0,001).

CRP si yüksek olan hastaların da ortalama albumin değeri düşük bulundu(p<0,001). Tanı anında Hbg ≤ 12 mg/dl olan hastalarında albumin değeri Hbg >12 mg/dl olanlardan anlamlı düşük bulundu(p<0,001)

Tablo-14. Tedaviye yanıt gruplarında albumin düzeyi değerlendirilmesi

	Albumin gr/dl	P değeri
Tam yanıt var	3,41	p<0,001
Tam yanıt yok	4,01	
Yantsız hastalık	3,47	p<0,001
Relaps	4,01	p=0,75

Birinci basamak kemoterapi sonucunda tam yanıt olan hastaların ortalama albumin değeri tam yanıt olmayan hastalarinkinden anlamlı düşük bulundu(p<0,001). Yantsız hastalar ise tüm hasta grubu ile karşılaştırıldı, albumin ortalama değeri anlamlı düşük bulundu(p<0,001). Tam yanıt sonrasında relaps olan hastaların albumin değerinde anlamlı fark bulunmadı(p=0,75).

Tablo-15. İPİ skoru-albumin düzeyi ilişkisi

İPİ ye göre risk grupları	Albumin gr/dl	P değeri
Düşük	4,27	p<0,001
Düşük-orta	3,94	p<0,001
Yüksek-orta	3,69	p<0,001
Yüksek	3,33	p<0,001

Hastalar İPİ ye göre risk gruplarına ayrıldı. Gruplar içinde albumin dağılımı normal olmadığı için gruplar arası albumin değeri karşılaştırılması oneway annova testi kullanılarak yapıldı. Risk grupları arasında anlamlı fark bulundu(p<0,001)

Tablo-16 Evre-albumin düzeyi ilişkisi

Evre	Albumin gr/dl	P değeri
Evre 1	4,33	p<0,001
Evre 2	4,08	
Evre 3	3,87	
Evre 4	3,42	

Ann-arbor evreleme sistemine göre hastalar evrelendi.Evreye göre albumin dağılımı incelendi ,dağılım normal bulundu.Ki-kare testi kullanılarak evre grupları arasında albumin düzeyi ortalaması karşılaştırıldı gruplar arasında anlamlı fark bulundu($p<0,001$).

Tablo-17. Hasta gruplarında lenfosit sayısı(ALC) karşılaştırılması

Hasta grupları	Lenfosit sayısı				P değeri
	ALC $\leq 1,0 \times 10^9/L$		ALC $> 1,0 \times 10^9/L$		
	N	%	N	%	
Erkek	9	%18	41	%82	p=0,22
Kadın	18	%27,7	47	%72,3	
Yaş<60	10	%19,2	42	%80,2	p=0,32
Yaş>60	17	%27	46	%73	
Evre 1-2	6	%15,4	33	%84,6	p=0,14
Evre 3-4	21	%27,6	55	%72,6	
ECOG 0,1	6	%10,9	49	%89,1	p<0,05
ECOG ≥ 2	21	%35	39	%65	
B semptomu var	22	%32,4	46	%67,6	p<0,05
B semptomu yok	4	%10,8	33	%89,2	
E.N tutulum ≤ 1	12	%14,8	69	%85,2	p<0,05
E.N tutulumu ≥ 2	15	%44,1	19	%55,9	
LDH<480u/L	13	%16,7	65	%83,3	p<0,05
LDH $\geq 480u/L$	14	%37,8	23	%62,2	
Albumin $\leq 3,7gr/dl$	22	%37,9	36	%62,1	p<0,05
Albumin $> 3,7gr/dl$	5	%8,8	52	%91,2	
AMC $\leq 0,6 \times 10^9/L$	22	%30,6	50	%69,4	p<0,05
AMC $> 0,6 \times 10^9/L$	5	%11,6	38	%88,4	
CRP<10mg/L	7	%16,7	35	%83,3	p=0,14
CRP $\geq 10mg/L$	19	%30,6	43	%69,4	
Hbg $\leq 12gr/dl$	22	%33,8	43	%66,2	p<0,05
Hbg $> 12gr/dl$	5	%10	45	%90	
B2<2600ng/ml	5	%9,4	48	%90,6	P<0,05
B2 $> 2600ng/ml$	13	%30,2	30	%69,8	

Hastalar tanı anındaki periferik kan lenfosit sayılarına(ALC) göre ; $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ ve $ALC > 1,0 \times 10^9/L$ olmak üzere iki gruba ayrıldı.Lenfosit sayısı ile diğer hasta grupları Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Cinsiyete göre $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ ve $ALC > 1,0 \times 10^9/L$ olan hastaların dağılımında anlamlı fark saptanmadı($p=0,22$). Erkek hastaların %18 inde $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ iken kadın hastaların %27 sinde $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ bulundu.Oransal olarak fark olsada istatiksel anlamlı fark bulunmadı.

Altmış yaş altındaki hastaların %19,2'sinde lenfosit sayısı binden küçükken, altmış yaş üstü hastaların %27 sinde lenfosit sayısı binden küçük bulundu. Bu fark istatiksel olarak anlamlı değildi($p=0,32$).

Erken evre (1-2) hastaların %15,4'ünde $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ iken,ileri evre(3-4) hastaların %27,6'sında $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ bulundu.Fark istatiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0,14$).

Performans statüsü ECOG(0,1) olan hastaların %10,9'unda $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ iken ,ECOG ≥ 2 olan hastaların %35'inde $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ bulundu.Lenfosit sayısı düşük grupta performans durumu kötü olan hastalar arasında anlamlı ilişki bulundu($p=0,005$).

C reaktif proteinin yüksek olması ile lenfosit sayısı düşüklüğü arasında anlamlı ilişki bulunmadı($p=0,14$).

B semptomu olan hastalarda ve ekstrasnodal tutulum bölgesi iki ve ya daha fazla olan hastalarda lenfosit sayısı düşüklüğü anlamlı bulundu($p=0,005$).

Laktat dehidrogenaz ≥ 480 u/L olan, bet2-mikroglobulin ≥ 2600 ng/dl olan, hemoglobin < 12 gr/dl olan hastalarla lenfosit sayısı binden küçük olan hasta grubu arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu hasta gruplarında $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ olan hasta sayısı ve yüzdesi anlamlı yüksek bulundu($p=0,005$).

Lenfosit sayısı düşük olan hasta grubuyla monosit sayısı düşük olan grup arasında anlamlı korelasyon bulundu($p=0,02$).

Albumin düzeyi 3,7 gr/dl den küçük olan hastaların %37,9 unda lenfosit sayısı binden küçük bulunurken; albumin düzeyi 3,7 gr/dl'den büyük olan hastaların %8,8'inde

lenfosit sayısı binden küçük bulundu. Bu oran farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,001$).

Tablo-18. İPİ'ye göre risk gruplarında lenfosit sayısı karşılaştırılması

Risk grupları	$ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$		$ALC > 1,0 \times 10^9/L$		P değeri
	N	%	N	%	
Düşük risk	3	%8,3	33	%91,7	0,002
Düşük-orta risk	4	%17,4	19	%83,6	
Yüksek-orta risk	6	%22,2	21	%77,8	
Yüksek risk	14	%48,3	15	%51,7	

Hastalar İPİ'ye göre risk gruplarına ayrıldı. Düşük riskten yüksek risk grubuna doğru gidildikçe grupların içinde $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ olan hastaların oranının arttığı görüldü. Risk grupları ile lenfosit düşüklüğü arasında anlamlı ilişki bulundu($p=0,002$).

Tablo-19. Albumin-Lenfosit(A.L) skorlamasına göre hasta gruplarının değerlendirilmesi

Hasta grupları	Albumin-Lenfosit(A.L) skoru						P değeri
	A.L(0)		A.L(1)		A.L(2)		
	N	%	N	%	N	%	
Kadın	30	%46,2	21	%32,3	14	%21,5	0,754
Erkek	25	%50	17	%34	8	%16	
Yaş<60	28	%53,8	17	%32,7	7	%13,5	0,314
Yaş>60	27	%42,9	21	%33,3	15	%23,8	
Evre 1-2	28	%71,8	7	%17,9	4	%10,3	0,001
Evre 3-4	27	%35,5	31	%40,8	18	%23,7	
ECOG 0-1	39	%70,9	12	%21,8	4	%7,3	0,001
ECOG ≥ 2	16	%26,7	26	%43,3	18	%30	
E.N<2	48	%59,3	25	%30,9	8	%10,8	0,001
E.N ≥ 2	7	%20,6	13	%30,2	14	%41,2	
LDH<480u/L	47	%60,3	22	%28,2	9	%11,5	0,001
LDH $\geq 480u/L$	8	%21,6	16	%43,2	13	%35,1	
B semptomu var	22	%32,4	27	%39,7	19	%27,9	0,001

B semptomu yok	26	%70,3	9	%24,3	2	%5,4	
CRP<10mg/L	28	%66,7	9	%21,4	5	%11,9	0,001
CRP≥10mg/L	19	%30,6	27	%43,5	16	%25,8	
HBG<12gr/dl	22	%33,8	23	%35,4	20	%30,8	0,001
HBG≥12gr/dl	33	%66	15	%30	2	%4	
B2<2600ng/ml	37	%69,8	14	%26,4	2	%3,8	0,002
B2≥2600ng/ml	11	%25,6	20	%46,5	12	%27,9	

Hastalar albumin düzeyi ve lenfosit sayısı kullanılarak yapılan skorlamaya göre üç gruba ayrıldı. Albumin<3,7gr/dl olan hastalara 1 puan,ALC≤1,0×10⁹/L olan hastalara 1 puan verildi.bu değerler normal olan hastalara puan verilmedi;böylece aldıkları puana göre AL(0) düşük risk,AL(1) orta risk,AL(2) yüksek risk olmak üzere hastalar üç gruba ayrıldı.Albumin-Lenfosit skorlamasına göre oluşturulan gruplar ile diğer hasta grupları karşılaştırıldı.

Cinsiyet grupları ile A.L risk grupları arasında ilişki bulunmadı(p=0,75).Altmış yaş altı astaların %53'ü AL(0) grubunda iken altmış yaş üstü hastaların %42,9 u AL(0) grubunda yer aldı. Yaş≥60 olan hastaların %23'ü AL(2) iken, yaş<60 olan hastaların %13'ü AL(2) grubunda yer aldı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0,34)

Erken evre ve ileri evre hasta gruplarının A.L risk gruplarında dağılımı anlamlı farklı bulundu(p<0,05). ECOG 0,1 ve ECOG≥2 hasta gruplarının A.L risk gruplarında dağılımı anlamlı farklı bulundu. ECOG 0,1 hastaların %71,8'i düşük risk grubunda iken ECOG≥2 hastaların ancak %26,7 si düşük risk grubunda yer aldı.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p<0,05).

Ekstranodal tutulum bölge sayısına göre yapılan gruplarla da A.L risk grupları arasında anlamlı ilişki bulundu.Bir diğer İPİ skoru parametresi olan LDH'a göre yapılan gruplarla da A.L risk grupları arasında anlamlı ilişki bulundu(p<0,05).B semptomu olmayan hastaların %70,3'ü düşük risk grubunda yer aldı.

C reaktif proteine göre yapılan gruplarda CRP≥10mg/L olan hasta grubunun %30'u düşük risk grubunda iken CRP<10mg/L grubunun %66,7 si düşük risk grubunda yer aldı(p<0,05).

Hemoglobin değerine göre yapılan gruplar,b2 mikroglobuline göre yapılan gruplar da A.L risk gruplarında anlamlı farklı dağılım gösterdi.

Tablo-20. Albumin-Lenfosit(A.L) skorlamasına göre hasta yanıt gruplarının değerlendirilmesi

Yanıt grubu	Albumin-Lenfosit skoru						P değeri
	A.L(0)		A.L(1)		A.L(2)		
	N	%	N	%	N	%	
Tam yanıt	46	%58,2	21	%26,6	12	%15,2	0,02
Yanıtsız	6	%27,3	13	%59,1	3	%13,6	0,01
Relaps	6	%66,7	0	0	3	%33,3	

Tam yanıt gösteren hastaların %58'i A.L(0), %26'sı A.L(1),%15,2'si A.L(3) grubunda yer aldı. İstatiksel olarak anlamlı fark ve klinik korelasyon bulundu. Yanıtsız hasta grubunun ise %59,1'i A.L(1) yani orta risk grubunda yer aldı. Yanıtsız hastalık grubunda dağılım anlamlı farklı olsada klinik korelasyon anlamlı bulunmadı. Relaps hasta grubunda hasta sayısı az olduğundan piarson ki-kare testi uygulanamadı.

Tablo-21. Hasta gruplarında sağkalım değerlendirilmesi.(Kaplan meier sağkalım analizi)

Hasta Grupları	3- yıl OS %	P değeri
Kadın	61	0,174
Erkek	72	
Yaş <60	71	0,057
Yaş ≥60	58	
Evre 1-2	88	0,01
Evre 3-4	54	
B semptomu var	46	0,001
B semtomu yok	91	
Extranodal tutulum <2	72	0,001
Extranodal tutulum ≥2	44	
Kemik iliği tutulumu var	33	0,001
Kemik iliği tutulumu yok	61	

Hasta Grupları	3- yıl OS %	P değeri
ECOG 0,1	81	0,001
ECOG>2	42	
LDH Normal	75	0,001
LDH Yüksek	42	
Hbg ≤12gr/dl	70	0,09
Hbg>12gr/dl	59	
CRP<10mg/L	87	0,001
CRP>10mg/l	52	
ALC≤1,0×10 ⁹ /L	39	0,057
ALC>1,0×10 ⁹ /L	67	
B2<2600ng/ml	81	0,001
B2≥2600ng/ml	38	
Albumin≤3,7gr/dl	44	0,001
Albumin>3,7gr/dl	84	

Hasta gruplarının sağkalım üzerine etkileri log-rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı.

Kadın hastalar için ortalama sağkalım süresi 63,9±6,72 erkeklerde 77,679±7,229 olarak hesaplandı.Kadın hastalarda 3 yıllık sağkalım hızı %61 erkeklerde %72 hesaplandı. Cinsiyetin sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı(p=0,154).Altmış yaş altı hastaların ortalama sağkalım süresi 79,309±6,946, yaş≥60 olan hastaların ortalama takip süresi 61,371±6,849 hesaplandı. Yaş gruplarında sağkalım üzerinde anlamlı etki saptanmadı(p=0,057).

Evre 1-2 olan hastalarda,B semptomu olmayan hastalarda,extranodal tutulum bölgesi ikiden az olan hastalarda ,kemik iliği tutulumu olmayanlarda,ECOG0,1 hastalarda,serum LDH düzeyi normal olanlarda 3 yıllık sağkalım hızı tabloda da gösterildiği gibi anlamlı yüksek bulundu.

Lenfosit sayısı 1,0×10⁹/L den küçük olan hastaların ortalama sağkalım süresi 30±4,476 (21-38) ay bulundu.ALC>1,0×10⁹/L olan hastaların ortalama sağkalım süresi 75,117±5,397 bulundu.Lenfosit sayısının sağkalım üzerine anlamlı etkisi bulunmadı.(p=0,057).

Albumin<3,7gr/dl olan hastaların ortalama takip süresi 50,459±7,052,albumin≥3,7gr/dl olan hastaların ortalama takip süresi 88,592±5,764 olarak hesaplandı.Albumin düzeyinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu istatistiksel anlamlı bulundu(p<0,001)

Tablo 22. İPİ risk ruplarında sağkalım değerlendirilmesi

İPİ risk grubu	3- yıl OS %	5-yıl OS	P değeri
Düşük	93	88	0,001
Düşük-orta	85	71	
Yüksek-orta	56	48	
Yüksek	32	-	

İPİ risk grupları arasında kümülatif sağkalım hızları arasında anlamlı fark saptandı.Yüksek risk grubunda ortalama sağkalım süresi yetersiz olduğundan sadece 3 yıllık sağkalım hızına bakıldı.Gruplar arasında fark ki-kare testi ile tekrar incelendi.Ortalama sağkalım açısından düşük-düşükorta grup arasında fark anlamlı bulunmadı(p=0,28).Diğer gruplar arasında farklar anlamlı bulundu(p=0,01)

Tablo 23. R-İPİ gruplarında sağ kalım analizi

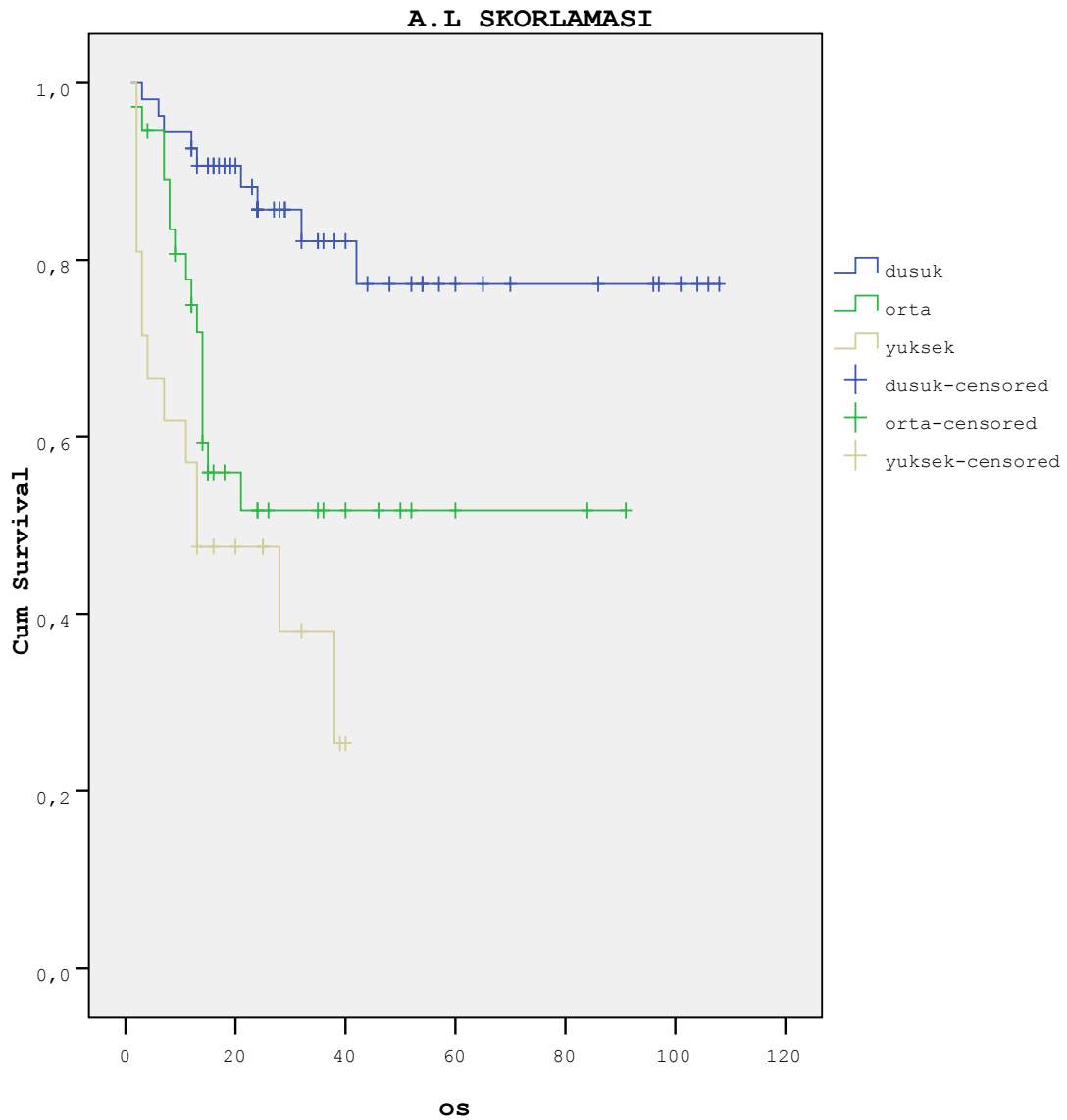
İPİ risk grubu	3- yıl OS %	5-yıl OS %	P değeri
Çok iyi(düşük)	89	89	P<0,001
İyi(orta)	86	80	
Kötü(yüksek)	39	-	

Bir diğer yaygın kullanılan prognostik indeks olan R-İPİ nin sağkalım üzerine etkisi anlamlı bulundu. Çok iyi – iyi grupları arasında anlamlı fark bulunmadı(ki-kare p=0,38).Yüksek grupta diğer gruplar arasında fark anlamlı bulundu(p<0,001).

Tablo 24. A.L skorlamasına göre sağkalım değerlendirilmesi

İPİ risk grubu	3- yıl OS %	5-yıl OS %	P değeri
A.L(0) düşük	82	77	
A.L(1)orta	56	51	
A.L(2) yüksek	38	-	

Şekil 1.Albumin-Lenfosit skorlaması,sağkalım grafiği



Albumin-lenfosit skorlamasının ortalama sağkalım üzerine etkisi anlamlı bulundu.R-İPİ'den farklı olarak her grup arasında fark anlamlı bulundu.(ki-kare p=0,01).

Tablo 25. Hasta gruplarında sağkalım değerlendirilmesi(cox-regresyon tek değişkenli)

Hasta Grupları	Overall survival HR(95 % CI)	P DEĞERİ
Kadın-Erkek	1,57(0,8-3,08)	0,184
Yaş>60	1,88(0,96-3,65)	0,057
Evre 3-4	4,19(1,63-10,67)	0,001
B semptomu var	7,74(2,36-25,32)	0,001
Extranodal tutulum \geq 2	3,61(1,89-6,89)	0,001
Kemik iliği tutulumu var	3(1,16-7,75)	0,023
ECOG \geq 2	5,1(2,37-11,36)	0,001
LDH Yüksek	3,19(1,67-6,09)	0,001
Hbg \leq 12gr/dl	1,76(0,90-3,45)	0,09
CRP \geq 10mg/L	3,37(1,55-9,1)	0,003
ALC \leq 1,0 \times 10 ⁹ /L	1,91(0,96-3,81)	0,64
B2 \geq 2600ng/dl	4,07(1,80-9,20)	0,001
Albumin \leq 3,7gr/dl	5,81(2,36-11,83)	0,001

Hasta grupları içinde dönemsel riskin oransallığı tek değişkenli cox-regresyon propotional-hazard ratio analizi ile incelendi. Kadın hastalarda dönemsel ölüm riski erkeklerden 1,57 kat fazla bulundu.Yaş>60 olan hastalarda dönemsel ölüm riski yaş<60 olanlardan 1,88 kat fazla bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0,057).

B semptomu olan hastalarda,Evre3-4 olanlarda,extranodal tutulum bölgesi iki ve ya daha fazla olanlarda,ECOG \geq 2 olanlarda,LDH yüksek hastalarda CRP \geq 10mg/L olan hastalarda dönemsel ölüm riski anlamlı yüksek bulundu.Hastaların hemogloblin düşüklüğünün dönemsel ölüm riskini artırmadığı görüldü.

Lenfosit sayısı \leq 1,0 \times 10⁹/L olan hastaların dönemsel ölüm riski lenfosit sayısı normal olanlardan 1,9 kat fazla bulundu.Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0,64)

Albumin düzeyi \leq 3,7gr/dl olan hastaların dönemsel ölüm riski albumin düzeyi>3,7gr/dl olan hastalardan 5,81 kat fazla bulundu(p<0,001)

Tablo 26. Hasta gruplarında olaysız sağkalım değerlendirilmesi

Hasta Grupları	EFS HR(95 % CI)	P DEĞERİ
Kadın-Erkek	1,28(0,69-2,35)	0,42
Yaş≥60	1,64(0,88-3,03)	0,115
Evre 3-4	4,2(1,78-10,02)	0,001
B semptomu var	7,33(2,6-20,6)	0,001
Extranodal tutulum≥2	3,33(1,82-6,05)	0,001
Kemik iliği tutulumu var	3,37(1,40-8,09)	0,006
ECOG ≥2	4,52(2,23-9,2)	0,001
LDH Yüksek	2,61(1,44-4,71)	0,01
Hbg ≤12gr/dl	1,38(0,75-2,54)	0,29
CRP≥10mg/L	2,42(1,17-4,97)	0,016
ALC≤1,0×10 ⁹ /L	1,86(0,99-3,52)	0,54
B2≥2600ng/dl	3,7(1,78-7,82)	0,001
Albumin≤3,7gr/dl	3,38(1,74-6,58)	0,001

Hasta gruplarında olaysız sağkalım tek değişkenli cox-regresyon analizi kullanılarak incelendi. Ölüm, progresyon, direnç nedeniyle kemoterapi değişimi, herhangi bir nedenle kemoterapiye son verilmesi ve nüks sonlanım noktası (olay) kabul edildi. Dönemsel olay risk oransallığı gruplar içinde hesaplandı.

İPİ Risk grupları	EFS HR(95 % CI)	P DEĞERİ
Düşük-orta	2,041(0,5-7,6)	0,288
Yüksek-orta	6,68(2,19-20,3)	0,001
Yüksek	11,39(3,88-33,45)	<0,001

İPİ-risk gruplarında yapılan analizde düşük-orta grupta olay gözükme riski düşük risk grubunun 2,041 katı bulundu. Bu risk artışı istatistiksel anlamlı bulunmadı(p=0,288).Yüksek-orta risk grubundaki hastaların dönemsel olay riski düşük risk grubunun 6,68 katı bulundu(p=0,001). Yüksek risk grubunda olan hastalarda risk düşük risk grubunun 11,39 katı bulundu(p<0,001).

Tablo 27. Sağkalımı etkileyen faktörlerin multivariate analizi

Hasta Grupları	Overall survival HR(95 % CI)	P DEĞERİ
Kadın-Erkek	1,270(0,625-2,581)	0,509
Yaş>60	1,717(0,846-3,484)	0,135
Evre 3-4	1,630(0,574-4,634)	0,359
Extranodal tutulum≥2	1,096(0,479-2,507)	0,829
Kemik iliği tutulumu var	2,667(0,863-8,241)	0,088
ECOG ≥2	2,514(1,001-6,318)	0,050
LDH Yüksek	1,883(0,935-3,792)	0,046
Albumin≤3,7gr/dl	2,545(1,149-5,636)	0,021

Sağkalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik olarak anlamlı olanlar seçildi. Her bir etken için diğer etkenlerin eşitlendiği grupta risk analizi yapıldı. Kadın hastalarda ölüm riski erkeklerden 1,27 kat daha fazla bulundu,fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(p=0,509).

Yaş>60 olan hastalarda ölüm riski 1,71 kat daha fazla bulundu(p=0,509).Extranodal tutulum≥2 olanlarda anlamlı ölüm risk artışı bulunmadı(p=0,135).Evre 3-4 olmasının riski 1,63 kat artırdığı bulundu(0,35).

Kemik iliği tutulumu olan hastalarda risk artışı ölüm riski 2,66 bulundu. Kemik iliği tutulumu bağımsız risk artışı açısından anlamlıya yakın bulundu(p=0,088).LDH yüksekliği de anlamlıya yakın bulundu(p=0,076).

Performans grubu≥2 olan hastaların ölüm riski 2,51 kat yüksek bulundu. Performans durumu bizim hasta grubumuzda bağımsız risk faktörü bulundu(p=0,05).

Albumin düzeyi $\leq 3,7$ gr/dl olan hastaların ölüm riski 2,54 kat artmış bulundu. Albumin düzeyi sağkalımı etkileyen faktörler içerisinde istatistiksel anlamlılığı en yüksek olan bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p=0,021$)

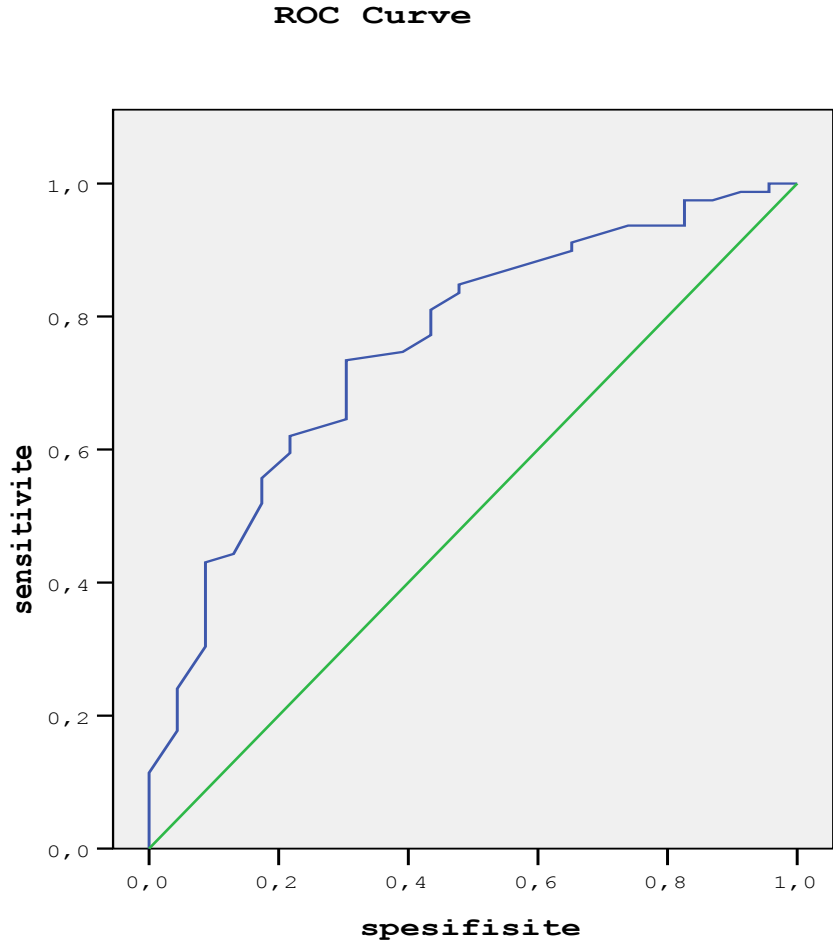
Tablo 28. Olaysız sağkalımı etkileyen faktörlerin multivariate analizi

Hasta Grupları	EFS HR(95 % CI)	P DEĞERİ
Kadın-Erkek	1,060(0,556-2,023)	0,859
Yaş>60	1,443(0,753-2,766)	0,270
Evre 3-4	2,226(0,891-5,564)	0,087
Extranodal tutulum ≥ 2	1,280(0,627-2,611)	0,497
ECOG ≥ 2	2,352(1,037-5,334)	0,041
LDH Yüksek	1,652(0,871-3,136)	0,125
Albumin $\leq 3,7$ gr/dl	1,763(0,873-3,558)	0,114

Olaysız sağkalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik olarak anlamlı olanlar seçildi. Her bir etken için diğer etkenlerin eşitlendiği grupta risk analizi yapıldı.

Performans durumu ECOG ≥ 2 olan hastaların olay riski 2,53 kat artmış bulundu. Performans durumu olaysız sağkalım açısından bağımsız risk faktörü bulundu ($p=0,41$). Diğer faktörlerden istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü bulunmadı.

Şekil 2. Albumin ROC Curve Analizi

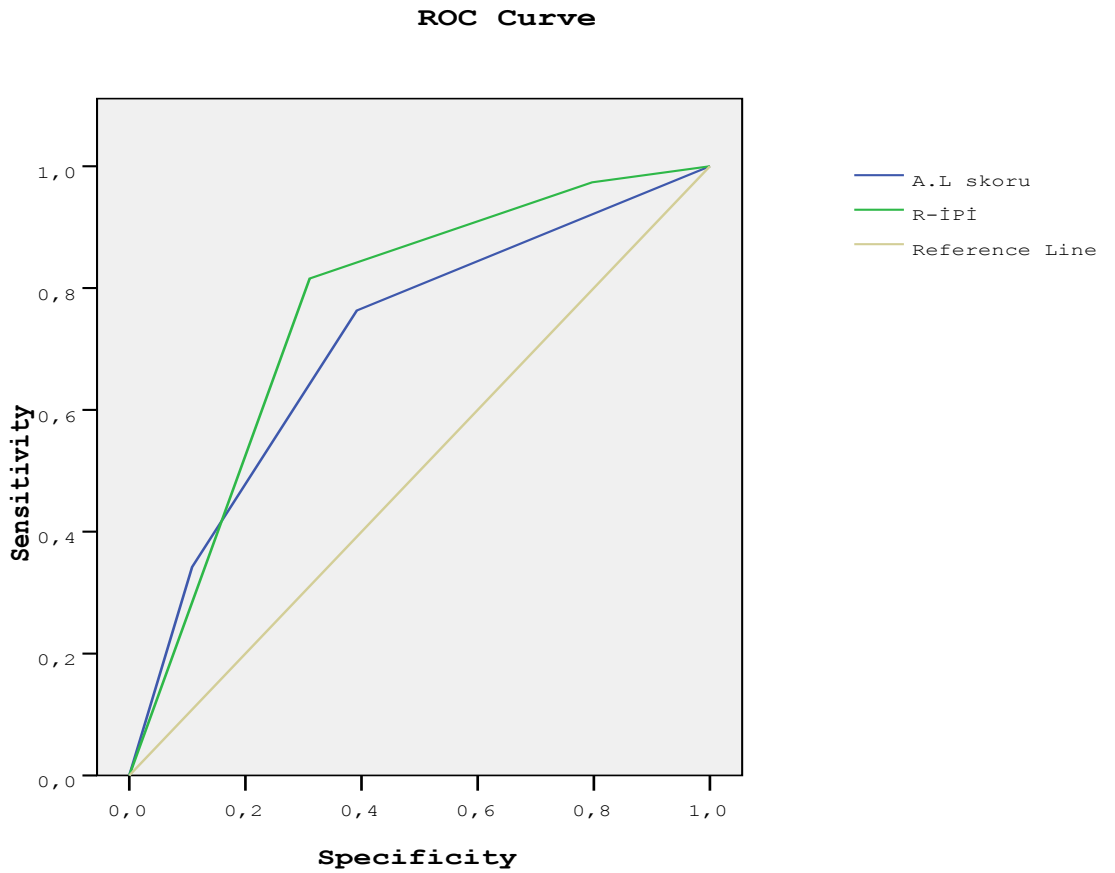


Serum albumin değerinin DLBBHL tanılı hastalarda sağkalımı öngörmeye tanısız karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristic(ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve

negatif prediktif değerleri hesaplandı.Albumin cut-of değeri %74 sensitivite ve %70 spesifisite öngörü ile 3,7gr/dl olarak alındı.

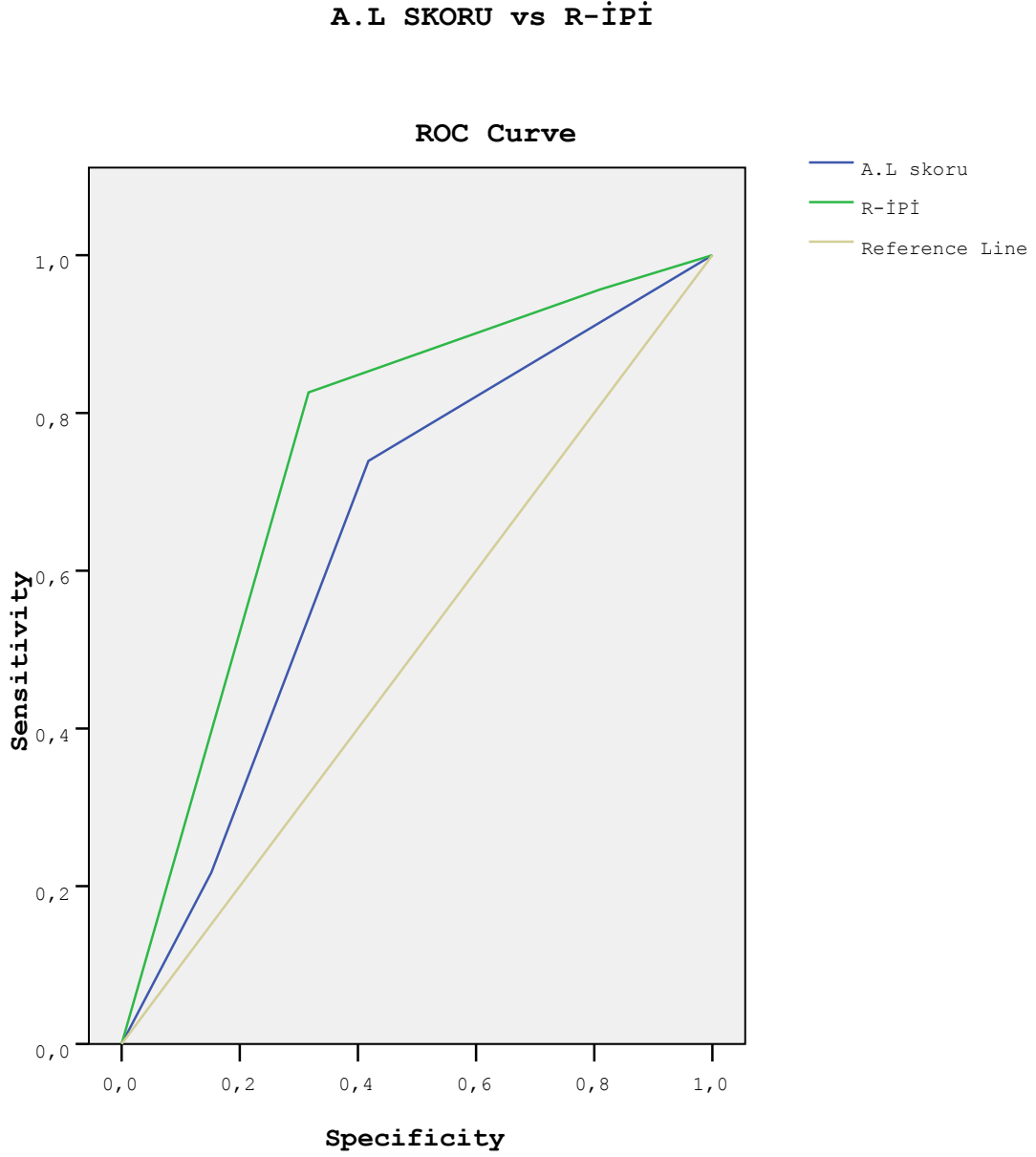
Periferik kan lenfosit sayısı için yapılan ROC eğrisi analizi incelendi.Referans diyagonal çizgiyle anlamlı uzaklığı olmadığından değer belirlenmedi.Lenfosit sayısı cut-of değeri $1,0 \times 10^9/L$ olarak alındı.

Şekil 3. A.L skoru – R-İPİ Karşılaştırılması (sağkalım)



Hasta grubumuzda sonlanım noktası olan ölüm tanısı öngörmeye A.L skorlaması ve R-İPİ nin ROC curve analizi kullanılarak karşılaştırılması.A.L skorlamasında AUC(area under curve) $0,711 \pm 0,052$, R-İPİ skorlamasında AUC $0,762 \pm 0,047$ bulundu.Her iki yöntemde anlamlı olmak üzere R-İPİ daha üstün bulundu. (R-İPİ AUC>A.L AUC)

Şekil 4. A.L skoru – R-İPİ Karşılaştırılması (Tam yanıt)



Tam yanıtı öngörmeye tanı anında hesaplanan A.L skorlaması ile R-İPİ'nin ROC curve analizi ile karşılaştırılması. A.L skorlamasında AUC $0,650\pm 0,063$ bulunurken R-İPİ'de AUC $0,756\pm 0,055$ bulundu. Her iki skorlamada tanı anlamlı bulundu. R-İPİ tanıyı öngörmeye daha üstün bulundu (R-İPİ AUC > A.L AUC).

5. TARTIŞMA

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar agresif lenfomaların prototipidir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar hodgkin dışı lenfomaların %30–40'ını, agresif lenfomaların ise %80'inden fazlasını teşkil eder. Agresif olmalarına rağmen tedavi ile kür sağlanabilmektedir. DBBHL'lı hastalar prognozda, tedavi yanıtında ve klinik prezentasyonda çeşitlilik gösterir. En etkin tedavi seçeneğinin doksorubisin bazlı kombinasyon kemoterapileri olduğu belirlenmiştir. Bu kombinasyonlardan en sık tercih edileni CHOP rejimidir. Diğerleri ile benzer etkinlikte ve daha az toksik etkilere sahiptir.

Doksanlı yılların sonunda başlayan süreçte, hedefe yönelik tedavilerin onkoloji alanına girmesiyle büyük gelişmeler sağlanmıştır. Lenfoma hücre yüzeyinde bulunan ve CD20 adı verilen bir antijen saptanması da bunlardan biridir. CD20, kök hücrelerde ve pro-B hücrelerde bulunmazken, olgun B ve pre-B hücrelerde bulunmaktadır. Hücre çoğalmasında ve diferansiyasyonunda rol alan hücre yüzey proteindir. Bir monoklonal antikor olan rituksimab, bu proteine bağlanarak B hücrelerinin lizise uğramasını sağlar. İn vitro çalışmalarda bu etkisi gösterildikten sonra, faz 2 klinik çalışmalarla da desteklenmiştir. İlk olarak düşük gradlı lenfomalarda etkinliği gösterilmiştir (Maloney D.G ve ark.,1997; McLaughlin P ve ark.,1998). Daha sonra, agresif lenfomalarda yararlı olduğu görülmüştür (Coiffier B ve ark.,1998; Foran J.M ve ark.,2000). Hem düşük gradlı hem de agresif lenfomaların tedavisinde CHOP kemoterapisi ile kombine edildiğinde etkinliği devam ederken belirgin yan etki oluşmamaktadır (Czuczman ve ark.,1999, Vose, J ve ark.,2001). Bu bilgiler ışığında, R-CHOP kombinasyon rejimi DBBHL'nın standart tedavisi olmuştur. Her ne kadar R-CHOP ile yüksek yanıt oranı ve uzun dönem sağkalım avantajı sağlansa da, bazı hastalarda tedavi yanıtı ve nüks görülmektedir.

Hangi hastaların tedaviye yanıt vermeyeceği ya da nüks olacağını belirlemek büyük önem kazanmaktadır. Bunu öngören bazı klinik faktörler belirlenmiştir. Tedavi direnci, hastalısız ve genel sağkalıma etkiyen ve yeni tedavi modalitelerinin belirlendiği klinik araştırmalarda kullanılan bu belirteçlere prognostik faktörler denilmektedir. Beş bağımsız faktör klinik gidişatla ilgili bilgi vermektedir. Fakat hastaları daha basitçe gruplara ayırabilmek için pozitif olan faktörlerden oluşan puanlama sistemi kullanılmaktadır. İlk dönemlerde Standart İPİ'ye göre düşük, düşük-orta, yüksek-orta ve yüksek olmak üzere 4 grup bulunmaktaydı. CHOP kemoterapisine rituksimabın eklendiği ve etkinliğinin

gösterildiği çalışmalarda bu grupta sistemi kullanılmıştır. Fakat rituksimab sonrası aynı sistemin işlevliliği, daha basit ve kullanılabilir yeni sistemlerin gerekliliği tartışılmaya başlanmıştır (Bari, A ve ark.,2009).

Prognozu etkilediği düşünülen ve çalışmalara dahil edilen bir çok temel laboratuvar parametreleri olmuştur. NHL'larda tedavi yanıtına etkisi olan bir çok faktör mevcuttur. Bu faktörler hastalığın nasıl seyredeceğini, verilecek olan tedaviye yanıtı önceden görmemizi sağlayan, hastaya verilecek tedavinin planlanmasına yol gösteren faktörlerdir. Bu faktörlere; yaş, ECOG performans statüsü, B semptomu varlığı, Ann Arbor sınıflamasına göre evre, ektranodal tutulum varlığı, kemik iliği tutulumu varlığı ve serum LDH düzeylerini örnek verebiliriz. Histopatoloji, immunfenotip, C - reaktif protein (CRP) değeri, sedimentasyon, B2 mikroglobulin, lenfosit sayısı, albumin düzeyi, monosit sayısı düzeyleri de yapılmış olan çalışmalarda etkisi gösterilen faktörlerdir (Shipp ve ark., 1993; Alıcı ve ark., 2002; Bari, A ve ark.,2009).

Tedavi yanıtını, hastalısız sağkalımı ve ortalama sağkalımı etkileyen bu faktörler kullanılarak puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Özellikle rituximab sonrası dönemde İPİ revize edilmeye çalışılmış ve ya diğer bağımsız risk faktörlerinden daha basit ve etkin puanlama sistemleri geliştirilmek üzere çalışmalar yapılmıştır (Bari, A ve ark.,2009, Vaidya, R ve ark.,2014). Bu çalışmada tanı anındaki albumin düzeyi ve lenfosit sayısı kullanılarak oluşturulan Albumin-Lenfosit skorlamasının prognostik değerini inceledik.

Bizim çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2004 ile Aralık 2013 yılları arasında CD20(+) DBBHL tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastaların hepsininin patoloji preparatı O.M.Ü Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D tarafından yorumlandı. Tedavisi merkezimizde devam eden ama patoloji kayıtları başka merkeze ait olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 115 hastanın yaşını, cinsiyetini, ECOG performans statüsünü , evresini, ektranodal tutulum varlığı ve sayısını, B semptomu varlığını-yokluğunu,kemik iliği tutulumu varlığını,İPİ skorunu,R-İPİ skorunu,hemoglobin düzeyini ,LDH düzeyini,Beta-2 mikroglobulin düzeyini,lenfosit sayısını albumin düzeyini geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından inceledik.Çalışmaya sadece R-CHOP rejimi başlanan hastalar dahil edildi.Erken evre kemoterapi+radyoterapi alan hastalar da çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 14'ü 3 kür R-CHOP kemoterapisi ve takibinde radyoterapi aldı. Dokuz hasta 3 kür kemoterapi alamadan exitus oldu. Doksan-iki hasta 3 kürden fazla kemoterapi

aldı. İleri evre hastalara 6-8 kür kemoterapi planlandı. Altı ve ya 8 kür kemoterapi alanlar arasında ayırım yapılmadı. Doksan-iki hastanın 3 kür kemoterapi ve 6-8 kür kemoterapi sonrası hepsinin bilgisayarlı tomografi görüntülemesi vardı. Hastalardan PET/CT değerlendirmesi olanlarda PET/CT sonuçları referans alındı. Hastaların yanıt değerlendirilmesi IWG kriterlerine göre yapıldı. Hastalar tam yanıt, kanıtlanmamış tam yanıt, kısmi yanıt, yanıtız hastalık, progresyon ve nüks(relaps) gruplarına ayrıldı. Çalışmamızda tam yanıt ve kanıtlanmamış tam yanıt hastaları aynı grupta (tam yanıt) değerlendirildi. Kısmi yanıt, yanıtız hastalık ve progresyon yanıtız hastalık (dirençli) hastalık grubunda değerlendirildi. Tam remisyon sonrası takiplerinde nüks eden 9 hasta başka bir grupta (relaps) değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil edilen 115 hastanın 60'ı kadın 55'i erkektir. Ortalama yaş 59 bulundu. DBBHL erkeklerde daha sık görülür. (Lichtman MA ve ark., 2005). Bizim çalışmamızda kadın sayısı daha fazla bulundu. DBBHL 7. dekatta en sık görülür. (Groves F ve ark., 2000; Lichtman MA ve ark., 2005). Yundeok Kim ve arkadaşları tarafından yapılan CRP ve albumin düzeyinin prognostik değerine bakan çalışmada 285 hasta dahil edilmiş median yaş 58 bulunmuş. Erkekler çalışmanın %54'ünü oluşturmuş. Ortalama yaş bizim çalışmamızla benzer olmakla birlikte cinsiyet dağılımı farklı bulundu. Bir çok çalışma sonucuna göre DBBHL erkeklerde kadınlardan daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır (Cartwright R ve ar., 1999; Fisher SG ve ark., 2004; Chan ACL ve ark., 2011;). Bizim çalışmamızda bulgular benzerdir. Kadın hastaların yaş ortalaması 60,1 bulunurken erkek hastaların yaş ortalaması 57,6 bulundu.

Çalışmalarda başvuru anında hastaların çoğunluğunun ileri evre olduğu tespit edilmiştir (Fisher SG ve ark., 2004; Vaidya, R ve ark., 2014; Tadmor, T ve ark., 2014; Kim, Y ve ark., 2014;). Bizim çalışmada tanı anında Ann-Arbor evreleme sistemine göre hastaların 39 (%33,9)'u Evre 1-2 76 (%66,1) i Evre 3-4 dü. Lynette NGO ve arkadaşları tarafından yapılan rituximab sonrası DLBCL'lı hastalarda prognostik faktörleri değerlendirilen bir çalışmada Evre 1-2 94 hasta , Evre 3-4 88 hasta çalışmaya dahil edilmiş (Ngo, L ve ark., 2008). Tanı anındaki hastalık evresi açısından çalışmalarda farklı sonuçlar vardır. Ülkemizde DBBHL da olmasada Non-Hodgkin Lenfomalarda yapılan iki çalışmada hastaların yarısından fazlasının tanı anında ileri evre olduğu bulunmuştur. (Barışta ve ark., 1994, Işıkdöğen ve ark., 2004)

Bizim çalışmamıza benzer iki çalışmada hastaların çoğunluğunda B semptomu yokken (Park, S ve ark., 2014; Kim, Y ve ark., 2014) bizim çalışmamızda hastaların %59'unda

B semptomu varlığı tespit edildi. Çeşitli çalışmalara göre Türkiye'de DBBHL hastalarında %37 - %58,8 oranında B semptomu görülmektedir (Işıkdoğan ve ark., 2004; Pamuk ve ark., 2006). Bunun nedeni bizim hastalarımızın tanı anında çoğunun ileri evre hasta grubu olması olabilir. Yine merkezimiz bulunduğu bölgenin sosyo-ekonomik durumundan ötürü hastaların ciddi semptomlar sonrası hastaneye başvurduğu söylenebilir.

Seok Jin Kim ve Won Seog Kim'in yaptığı 980 hastalık nutrisyonel durumun sağkalımla ilişkisi araştırılan bir çalışmada hastaların %30'u ECOG \geq 2 iken bizim çalışmamızda hastaların %52'si ECOG \geq 2 bulundu. Tanı anında performans durumu hastalığın şiddetini göstermede yardımcıdır ve birçok çalışmada sağkalım üzerine etkisi gösterilmiştir. J. H. Park ve arkadaşları tarafından yapılan ve sağkalımı en çok etkileyen faktörü göstermeye yönelik yapılan çalışmada ECOG \geq 2 olan hasta sayısı toplam hasta sayısının %32 sini oluşturmuş(Park, J. H ve ark.,2014). Bizim çalışmamızda ECOG \geq 2 olan hasta sayısının fazla olması hastalarımızın hastaneye geç başvurması olabilir.. Yine çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun ileri evre olması , B semptomu olan hasta grubunun fazla olması hasta grubumuzda performans durumu kötü olan hastaların fazlalığını açıklayabilir.

Extranodal tutulum bölgesi \geq 2 olan hasta sayımız 34(%29) bulundu. Benzer iki literatürde de aynı oranlarda E.N \geq 2 bulgusu mevcuttu(Cox, M. Ve ark.,2008, Oki, Y ve ark 2008). Ekstranodal tutulum bölge sayısı İPİ prognostik faktörlerinden olsada tek başına bağımsız risk faktörü olduğu çok az çalışmada gösterilmiştir. Son zamanlarda çalışmalar E.N tutulum sayısından ziyade tutulum bölgesinin yerine göre sağkalımın etkilendiği yönündedir(Lu,C.S ve ark.,2014). Biz çalışmamızda ekstranodal tutulum bölgelerini kaydetmedik. Bizim çalışmamızda tedaviye tam yanıtla E.N tutulum sayısı arasında anlamlı ilişki bulundu. E.N tutulum $<$ 2 olan hastaların %86'sı tam yanıt gösterirken ; E.N tutulum \geq 2 olan hastaların %42'i tam yanıt göstermiştir. Yundeok Kim ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada E.N tutulum \geq 2 olan hastaların %38'inde tam remisyon tespit edilmiş(Kim, Y ve ark.,2014).

Bir çok çalışmada olduğu gibi bizim hasta grubumuzda da başvuru anında kemik iliği tutulum oranı çok düşük bulundu. Hastalarımızın 8'inde(%18) kemik iliği tutulumu vardı. Uluslararası birçok çalışmada çalışmaya alınan hastaların %12-%28'inde kemik iliği tutulumu gösterilmiştir.(Peyrade, F ve ark.,2008; Kim, Y ve ark.,2014; Lu,C.S ve ark.,2014; Cerci, J. Ve ark.,2014). Bulgular bizim çalışmamızla benzerdir. Kemik iliği infiltrasyonun çok

ileri dönem bulgusu olması , biyopsilerin tek taraflı yapılması,tekrarlayan girişimlerden kaçınılması bu oran düşüklüğünün nedenleri olabilir.Kemik iliği tutulumu hem hastalığın evresine etki etmekte hem de ektranodal tutulum bölgesidir. Bizim çalışmamızda kemik iliği tutulumu ile tedaviye yanıt arasında ilişki bulundu.Tek değişkenli analizlerde sağkalım üzerine etkili bulsak da multivariate analizlerde sağkalım üzerine bağımsız risk faktörü bulmadık. Bizim çalışmamızın aksine çalışmaların çoğunda sağkalım üzerine bağımsız risk faktörü bulunmuştur (Peyrade, F ve ark.,2008; Cerci, J. Ve ark.,2014).

Hastalarımızın %68,7'u tedaviye tam yanıt göstermişken %19,1' yanıtız kalmıştır. Dokuz hasta (%7,8) takiplerinde nüks etti. Bu bulgular birçok çalışmaya benzerdir. Ancak tam remisyon oranlarının daha düşük bulunduğu çalışmalarda vardır(Kim, Y ve ark.,2014).Tam yanıt olan hastalarda median sağkalım $96\pm 4,457$ bulundu.Kemoterapi sonrası tam yanıt göstermeyen hastalarda median sağkalım 16 ay gibi çok kısa bir süre bulundu. Relaps hasta sayımız çok az olduğundan sağkalım analizi yapılmadı.

Destek tedavilerin iyileştirilmesi ve geliştirilmesi ile yaşın prognoz üzerine etkisi giderek azalmıştır ve çok yaşlı DBBHL'lı hasta yönetimi ile ilgili yayınlar daha yaygın hale gelmektedir(Peyrade, F ve ark.,2008).Alternatif olarak diğer biyolojik ve klinik özellikler ön plana çıkmaktadır. Farklı özelliklerden yeni prognostik öngörüler geliştirilmeye başlandı örneğin; DNA ekspresyon analizi ile DBBHL'nin üç ayrı alt tipini belirlediler: Germinal merkez B hücreli (GCB), Aktive B hücreli (ABC) ve Tip 3 DBBHL. GCB ve non-GCB alt tipleri arasında sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlıydı. Yine c-myc ve bcl-2 ekspresyonları, tümör çapı, cinsiyet, protein ve albumin düzeyleride prognoz açısından araştırılan parametrelerdir. Özellikle rituximab öncesi dönemde yapılan çalışmalarda albumin düzeyinin prognostik belirteç olduğu doğrulanmıştı; buna rağmen rituximab sonrası ve destek tedaviler geliştikten sonra veriler yeterince yenilenmedi(Ngo, L., ve ark.,2014). Albumin düzeyi ;dikkate alınması gereken ko-morbid durumları, yüksek riskli extranodal hastalığı, nutrisyonel durumu ve inflamasyon düzeyini göstermede önemli bir belirteçtir.(Ngo, L., ve ark.,2014).Bununla birlikte hodgkin hastalığında,myelodisplastik sendromda,akut miyeloid lösemide,primer kutanöz T-hücreli lenfomada,splenik marjinal-zone lenfomada ve primer mediastinal DBBHL'da serum albumin düzeyi ile ortalama sağkalım arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır.(Chihara D ve ark.,2009; Gupta D ve ark.,2010; Komrokji RS ve ark.,2012)

Serum albumin düşüklüğünün hangi mekanizma ile azalmış sağkalım belirteci olduğu açık değildir. Düşük albumin düzeyini; hastada tümöre karşı artmış inflamatuvar yanıt, kötü nutrisyonel durum ve artmış sitokin serbest salınımı ile açıklayan teoriler vardır.(Gupta D ve ark.,2010).Tümör dokusundan salgılanan ve hepatositlerden albumin sentezini azaltan IL-6 sitokininin serbest salınımında artış da lenfomalı hastalarda albumin düşüklüğünü açıklamaya çalışan teorilerden biridir.Ayrıca TNF- α artışıda serum albumin düşüklüğü ile ilişkilendirilmiştir. TNF- α ve IL-6 artışının tümörün agresifliğinin dolaylı belirteçleri olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Brenner DA ve ark.,1990). Düşük serum albumin düzeyi yoğun inflamatuvar yanıtın sonucu olabilir ve tümörden kaynaklanan bu yoğun inflamatuvar yanıt da daha agresif malignitenin dolaylı göstergesi olabilir(McMillan DC ve ark.,2001). Albumin nutrisyonel durumunda önemli bir belirteçdir. Aktif malignitesi olan hastalardan beslenme durumu iyi olanların beslenme durumu iyi olmayanlara göre tedaviye yanıtları ve tedavi tolerasyonları daha iyidir.Kötü performans durumu ve eşlik eden fazla ko-morbit durumda hipalbumemi ile bağlantılıdır.Albumin düşüklüğünde prognozun kötü olmasının nedeni hastaların dirençsiz olması ve yeterince sayıda ve dozda kemoterapi alamamaları olabilir (McMillan DC ve ark.,2001).

Silvia Park ve arkadaşları tarafından DBBHL tanıli hastaların tanı anındaki nutrisyonel durumunun ortalama sağkalıma etkisini araştıran 262 hastalık bir çalışma ile bizim çalışmamızdaki albumin düzeyi bulgularını karşılaştırdık(Park, S ve ark.,2014).Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile albumin düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Silvia Park'ın çalışmasında da cinsiyet ile albumin düşüklüğü arasında ilişki yokken yaş>60 grubunda albumin düzeyi anlamlı düşük bulunmuş. Bizim hasta grubumuzda yaşlı hastaların albumin düzeyinin normal olması ;bizim dekompanse karaciğer sirozu olan,ileri kalp yetmezliği olan, kry ve ya tanı anında akut böbrek yetmezliği olan hastaları çalışma dışı bırakmamız olabilir.Serum LDH yüksekliği ,evre, extranodal tutulum sayısı, performans statüsü, İPİ grupları arasında B semptomu varlığında her iki çalışmada da albumin düzeyi düşüklüğü ile kuvvetli anlamlı ilişki bulundu(Park, S ve ark.,2014).

Bizim çalışmamızda tam yanıt olan hastaların albumin düzeyi tam yanıt olmayanlardan anlamlı yüksek bulundu. Relaps hasta sayımız az olduğundan değerlendirme yapılamadı.Benzer iki çalışmada da bulgular benzerdir.(Dalia, S ve ark.,2014; Kim, Y ve ark.,2014).Çalışmamızda, benzer çalışmalarda olduğu gibi kötü prognostik faktörlerin hemen çoğuyla albumin düzeyi düşüklüğü arasında anlamlı ilişki bulduk.Bu da albuminin bir çok faktörü kapsayan prognostik bir belirteç olduğu hipotezini güçlendirmektedir.

Düşük lenfosit sayısının ileri evre hodgkin lenfomada kötü prognoz olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir(Hasenclever D ve ark.,1998;Siddiqui M., ve ark.,2006; Oki, Y ve ark.,2008).Foliküler lenfomada da tanı anında lenfosit sayısı düşüklüğünün kötü prognostik faktör olduğuna dair literatür mevcuttur (Siddiqui M., ve ark.,2006). Düşük ALC (tam kan lenfosit sayısı) bağışıklık sisteminin baskılanmış durumu ile ilişkili olabilir bu da hastanın immunolojik reaksiyonun yetersizliğinin sonucu olabilir. Düşük ALC lenfoma hücrelerinden üretilen lenfolitik sitokinlerin bir sonucu olabilir ve bu lenfomaya direnç katan bir özellik olabilir (Oki, Y ve ark.,2008). Lenfosit düşüklüğünde kötü prognozu açıklamaya çalışan tezlerden biri de bcl-2 aracılı kemoresistansla ilişkilendirilen antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) mekanizmasıdır.(manches loi ve ark.).Rituximab CD(20)+ lenfoma hücrelerine bağlandıktan sonra Natural Killer hücreler antikor aracılı hücresel toksisitede (ADCC) önemli rolü olan bir mediatördür.(Manches loi ve ark.,2014).

Tam kan lenfosit sayısı için yapılan ROC eğrisi analizi incelendi. Referans diyagonal çizgiyle anlamlı uzaklığı olmadığından cut-off değer belirlenemedi.Daha önce yapılan hasta sayısı yüksek ve ALC düşüklüğünü anlamlı kötü prognostik faktör bulan literatürlerdeki lenfosit sayısı cut-off değeri $1,0 \times 10^9/L$ olarak alındı (Talaulikar, D ve ark.,2008, Oki, Y ve ark.,2008).Bu nedenle hastalar lenfosit sayısına göre $\leq 1,0 \times 10^9/L$ ve $>1,0 \times 10^9/L$ olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmeler yapıldı.

Çalışmamızda lenfosit düşüklüğü ile cinsiyet, yaş, evre arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Yasuhiro Oki ve arkadaşları tarafından yapılan 228 hastalı bir çalışmada da yaş ve cinsiyet ile $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ olan hastalar arasında anlamlı ilişki gösterilmemişken ileri evre hastaların lenfosit sayısı anlamlı düşük bulunmuş (Oki, Y ve ark.,2008).Bizim hasta grubumuzda kemik iliği infiltrasyonu olan hasta sayısının az olması bunun sebebi olarak gösterilebilir.

B semptomu olan , extranodal tutulumu ≥ 2 olan ,ECOG ≥ 2 olan,LDH yüksek olan ve albumin düzeyi düşük olan hastalarda $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ olma oranı anlamlı yüksek bulundu. Literatürde 3 çalışmada daha bulgular benzerdir(Talaulikar, D ve ark.,2008, Oki, Y ve ark.,2008). İPİ risk grupları arasında lenfosit sayısı dağılımı açısından anlamlı farklılık bulundu. Non-Hodgkin lenfomalarda hala en önemli prognostik skora olan İPİ ile lenfosit sayısı arasında ilişki olması tanı anındaki lenfosit sayısının prognoza etkisi hipotezimizi kuvvetlendirmektedir.

Bizim çalışmamızda tedaviye yanıtla lenfosit sayısı arasında ilişki bulunmadı. Dipti Talaulikar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tam remisyon ile lenfosit sayısı arasında $p=0,06$ düzeyinde ilişki bulunmuş (Talaulikar, D ve ark.,2008). Maria Christana ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise tedaviye yanıt ile lenfosit sayısı arasında kuvvetli anlamlı ilişki bulunmuş(Cox, M ve ark.,2008; Oki, Y ve ark.,2008).

Çalışmamızda hasta özelliklerinin ortalama sağkalıma etkisini inceledik. Cinsiyet ve yaşı ortalama sağkalım üzerine anlamlı etkili bulmadık. Cinsiyetin etkisi olmadığı bir çok literatür tarafından desteklenirken yaş bulgusu literatüre ve genel bilgilerle ters düşmektedir.(Bari, A ve ark.,2009; Vaidya, R ve ark.,2014; Dalia, S ve ark.,2014).Albumin düzeyini düşürdüğünü bilinen karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, ileri kalp yetmezliği olan hastaları çalışmaya dahil etmediğimizden hastalarımız yaşa bağlı ko-morbid durum açısından homojenleşmektedir.Ortalama takip süremizin yetersizliği nedeniyle 3 yıllık sağkalıma göre hastaları değerlendirmemizde yaşın sağkılama etkisini gösterememize neden olmuş olabilir.

Lenfosit sayısı ile ortalama sağkalım arasında ilişki bulunsa da istatistiksel anlamlı bulunmadı.Alessia Bari ve arkadaşları tarafından yayınlanan derlemede son yıllarda yayınlanan bir çok makale değerlendirilmiş ve lenfopenin DBBHL'lı hastalarda kötü prognostik faktör olduğu desteklenmiştir (Bari, A. Ve ark.,2014). Albumin düzeyi düşüklüğü ile ortalama sağkalım arasında kuvvetli anlamlı ilişki bulundu. Geniş çaplı iki literatürde bizim bulgularımızı desteklemektedir.(Park, S ve ark.,2014; Dalia, S ve ark.,2014).

R. Vaidya ve T. E. Witzig tarafından 2014 yılında yayınlanan ve rituximab sonrası prognostik indeksleri dergelendiren derleme (Bari, A., Marcheselli, L ve ark.,2009) ile bizim çalışmamızdaki İPİ ve R-İPİ sonuçlarını karşılaştırdık. Üç yıllık sağkalım oranları standart İPİ ye göre ilk üç grupta(düşük,düşük-orta,orta yüksek) benzer bulundu.Yüksek riskli grupta ise referans çalışmada 3-yıllık sağkalım %56 bulunurken bizim çalışmamızda %32 bulundu.R-İPİ grupları açısından referans çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçları yakın bulundu.Cox-regresyon analiziyle bulunan sonuçlarda bulgularımızı destekledi.

Hastalar albumin düzeyi ve lenfosit sayısı kullanılarak yapılan skorlamaya göre üç gruba ayrıldı. Albumin<3,7gr/dl olan hastalara 1 puan, $ALC \leq 1,0 \times 10^9/L$ olan hastalara 1 puan verildi. Bu değerler normal olan hastalara puan verilmedi; böylece aldıkları puana göre AL(0) düşük risk,AL(1) orta risk,AL(2) yüksek risk olmak üzere hastalar üç gruba ayrıldı.Albumin-Lenfosit skorlamasına göre oluşturulan gruplar ile diğer hasta grupları karşılaştırıldı.Yaş ve cinsiyet ile A.L skorlaması arasında ilişki bulunmadı.Bizim hasta grubumuzda zaten gerek

tedaviye yanıtla gerekse sağkalımla yaş ve cinsiyet ilişkisi bulmamıştık.A.L skorlamasını diğer prognostik faktörlerle(evre,ECOG,ekstranodal tutulum,LDH düzeyi,B semptomu varlığı,CRP,beta-2 mikroglobulin) ilişkili bulduk.A.L skorlaması ile tedaviye yanıt arasında ilişki bulundu.Tam yanıt gösteren 52 hastanın 46'sının A.L(0) grubunda yer alması bu ilişkiyi desteklemektedir. Relaps olan hasta sayımız yetersiz olduğundan yeterli değerlendirme yapılamadı.

A.L skorlaması ile iki literatürdeki R-İPİ skorlamasını karşılaştırdık(Bari, A., Marcheselli, L ve ark.,2009, Vaidya, R ve ark.,2014). A.L(0) olan hastaların 3-yıllık ortalama sağkalım oranı %82 iken literatürdeki R-İPİ prognostik grubu çok iyi olan hastaların 3-yıllık sağkalım oranı %92 olarak belirtilmiştir. Sırasıyla A.L skorlaması ve literatürdeki R-İPİ karşılaştırması; A.L(1) de 3 yıllık sağkalım oranı %58, R-İPİ iyi grubunda %74, A.L(2) de 3 yıllık sağkalım %38 R-İPİ kötü prognoz grubunda %56 belirtilmiştir. Bu sonuç bizim skorlamamızın sensitivitesinin düşük olduğunu göstermektedir.(Bari, A., Marcheselli, L ve ark.,2009, Vaidya, R ve ark.,2014).

Silvia Park ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada albumin düzeyinin düşük olması dönemsel ölüm riskini 1,49 ($p<0,001$) kat arttırıyor bulunmuş(Park, S ve ark.,2014). Bizim çalışmamızda yapılan univariate cox-regresyon analizde albumin düşük grubun ölüm riski 2,54 kat artmış bulundu ($p=0,021$). Samir Dalia ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada albumin düzeyi $<3,7$ olması ölüm riskini 2,7 kat arttırdığı bulunmuş (Dalia, S ve ark.,2014).

Sağkalımı etkileyen faktörlerle(evre E.N tutulum,kemik iliği tutulumu,ECOG,LDH yüksekliği, Albumin düşüklüğü) yapılan multivariate analizde albumin düşüklüğü, LDH düzeyi ve performans durumu anlamlı bağımsız etkenler olarak bulundu($p=0,021,p=0,05$).Bu bulgularımızı destekleyen üç literatür mevcuttur.(Dalia, S ve ark.,2014, Park, S ve ark.,2014; Park, J ve ark.,2014). Literatürün çoğunluğunda kötü prognostik faktör olan evre,E.N tutulum,kemik iliği tutulumunun bizim çalışmamızda bağımsız risk faktörü bulunmamasının nedeni hasta sayımızın azlığı olabilir.Ortalama takip süresinin yetersizliği de etkenler arasında sayılabilir.

Hasta grubumuzda sonlanım noktası olan ölüm tanısı öngörmede A.L skorlaması ve R-İPİ nin ROC curve analizi kullanılarak karşılaştırılmasında R-İPİ daha üstün bulundu. Tam yanıtı öngörmede tanı anında hesaplanan A.L skorlaması ile R-İPİ'nin ROC curve analizi ile karşılaştırılmasında da R-İPİ üstün bulundu. Ortalama sağkalım ve tedaviye yanıtı öngörmede

albumin düzeyi tüm analizlerde anlamlı etken bulunsa da lenfosit sayısını bizim hasta grubumuzda anlamlı bulmadık. Bunun da Albumin-lenfosit skorlamasının etkinliğini azalttığını söylenebilir.

Hastaların tanı anındaki özellikleri ile ortalama sağkalım ilişkisi retrospektif değerlendirildi. Kaplan-meier yöntemiyle yapılan istatistikte, evre, LDH, ektranodal tutulum, performans(ECOG), B semptomu , CRP, beta-mikroglobulin, kemik iliği tutulumu,albumin ve hemoglobin değerleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu. Lenfosit sayısı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Daha geniş hasta grubuyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Tam yanıt gösteren hastalar daha çok lenfosit sayısı normal hasta grubunda yer alsa da istatistiksel anlamlı ilişki gösterilemedi. Lenfosit sayısı düşük grupta; B semptomu olan, LDH düzeyi yüksek olan, ektranodal tutulum ≥ 2 olan,albumin düzeyi düşük olan hasta gruplarıyla anlamlı benzerlik bulundu. Cox-regresyon proportional hazard ratio kullanılarak yapılan multivariate analizde albumin diğer prognostik etkenlerden bağımsız risk faktörü bulundu. Daha geniş hasta popülasyonu ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunursa albumin içeren prognostik indekslerin geliştirilmesi önerilebilir. Bizim oluşturduğumuz Albumin-Lenfosit skorlaması alt grupları arasında ortalama sağkalım ve tedaviye yanıt açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ancak; R-IPI skorlaması hem tedaviye yanıtı hem de sağkalımı öngörmede üstün bulundu. Albumine ek olarak prognostik değeri daha yüksek parametreler kullanılarak yapılacak skorlamalar daha etkin olacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Abbondanzo SL ve ark. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of 31 cases. *Pathol Res Pract.* 1996;192):37-43.
- Ades T, Alteri R, Bandi P, Bennett S, Brooks D, Chen A, et al. American Cancer Society. Cancer facts and figures. 2010. Available from: URL: www.cancer.org. 08 Haziran 2010 tarihinde ulaşılmıştır.
- Advani, R.H., Chen, H., Habermann, T.M., Morrison, V.A., Weller, E.A., Fisher, R.I. ve diğerleri. (2010) Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). *Br J Haematol*, 151 (2), 143-151.
- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute. 2009: 85-111.
- Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the Non-Hodgkin's Lymphomas: Distribution of the major subtypes differ by geographic locations. *Annals of Oncol* 1998; 9: 717-720.
- Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* August 2005;80 (8):1087-1097.
- Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, Burcheri S, Boveri E, Paulli M, Morra E, Gambacorta M, Cortelazzo S, Tucci A, Ungari M, Ambrosetti A, Menestrina F, Orsucci L, Novero D, Pulsoni A, Frezzato M, Gaidano G, Vallisa D, Minardi V, Tripodo C, Callea V, Baldini L, Merli F, Federico M, Franco V, Iannitto E, Intergroup Italiano L (2006) Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood* 107(12):4643-4649
- Arıcan A, Karakayalı H, Coşkun M, Çolak T, Erdal R, Haberal M. Incidence and clinical characteristics of malignancies after renal transplantation: one center's experience. *Transplantation Proceedings* 2001; 33: 2809-2811.
- Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int. J Cancer* 2000; 85: 319-324.
- 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 Aug;16(8):2780-95.

- Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(2): 119-30
- Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schutz-Hofmann S (1994) Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism* 43(6):697–705
- Barişta I, Tekuzman G, Fırat D, Baltalı E, Kansu E, Kars A, et al. Non-Hodgkin' lymphoma in Turkey: eighteen years' experience at the Hacettepe University. *Jpn Cancer Res*
- Bari, A., Marcheselli, L., Sacchi, S., Marcheselli, R., Pozzi, S., Ferri, P. ve diğerleri. (2010) Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol*, 21 (7), 1486-1491.
- Bari, A., Tadmor, T., Sacchi, S., Marcheselli, L., Cox, C., Liardo, E. V., ... & Polliack, A. (2014). Defining the best cut-off value for lymphopenia in diffuse large B cell lymphoma treated with immuno-chemotherapy. *British journal of haematology*.
- Bea S. ve ark. Clinicopathologic Significance and Prognostic Value of Chromosomal Imbalances in Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *J Clin Oncol* 2004;22:3498-3506
- Behl D, Ristow K, Markovic SN, Witzig TE, Habermann TM, Colgan JP, et al. Absolute lymphocyte count predicts therapeutic efficacy of rituximab therapy in follicular lymphomas. *Br J Haematol* 2007;137:409–415.
- Bernstein L, Ross RK. Prior medication use and health history as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results from a case-control study in Los Angeles County. *Cancer Res* 1992; 52: 5510–5515.
- Biagi JJ, Seymour JF. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood* 2002; 99: 4265-4275.
- Boice JD Jr. Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52: 5489–5491.
- Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, Chojkier M (1990) Tumor necrosis factor-alpha inhibits albumin gene expression in a murine model of cachexia. *J Clin Invest* 85(1):248–255.
- Cadranel J ve ark. Primary pulmonary lymphoma. *Eur Respir J*. 2002;20:750-762.
- Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eu J Cancer* 1999; 35(4): 627-633.

- Castella A, Joshi S , Raaschou T , Mason N. Pattern of malignant lymphoma in the United Arab Emirates: a histopathologic and immunologic study in 208 native patients. *Acta Oncol.* 2001; 40(5): 660-664.
- Cerci, J. J., Györke, T., Fanti, S., Paez, D., Meneghetti, J. C., Redondo, F., ... & Carr, R. (2014). Combined PET and Biopsy Evidence of Marrow Involvement Improves Prognostic Prediction in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(10), 1591-1597.
- Cerhan JR, Bernstein L, Severson RK, Davis S, Colt JS, Blair A, et al. Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 1203–1214.
- Chan ACL, Chan JKC. Diffuse large B cell lymphoma, In Jaffe ES, Harris NL, Wardiman JW, Campo E. *Hematopathology* 1st ed. Elsevier, Saunders 2011; 349-38
- Chan JKC. The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol* 2001; 19: 129-150
- Chang ET, Hjalgrim H, Smedby KE, Akerman M , Tani E , Johnsen HE , et al. Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 210–218.
- Chihara D, Oki Y, Ine S, Yamamoto K, Kato H, Taji H, Kagami Y, Yatabe Y, Nakamura S, Morishima Y. Analysis of prognostic factors in peripheral T-cell lymphoma: prognostic value of serum albumin and mediastinal lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma*. 2009 50(12)
- Chiu BC, Weisenburger DD, Cantor KP, Zahm SH , Holmes F , Burmeister LF , et al. Alcohol consumption, family history of hematolymphoproliferative cancer, and the risk of non-Hodgkin's lymphoma in men. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 309–315.
- Coiffier, B., Haioun, C., Ketterer, N., Engert, A., Tilly, H., Ma, D. ve diğerleri. (1998) Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood*, 92 (6), 1927-1932
- Colomo ve ark. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B -cell lymphoma. *Blood* 2003;101:78-84
- Colt JS, Davis S, Severson RK, Lynch CF, Cozen W, Camann D, et al. Residential insecticide use and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 251–257.
- Cortelazzo, S., Rossi, A., Roggero, F., Oldani, E., Zucca, E., Tondini, C. ve diğerleri. (1999) Stage-modified international prognostic index effectively

predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). *Ann Oncol*, 10 (12), 1433-1440.

- Conte E, Monarca B, Aloe-Spiriti MA. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008 Sep;49(9):1745-51
- Cox, M. C., Nofroni, I., Ruco, L., Amodeo, R., Ferrari, A., La Verde, G., ... & Aloe-Spiriti, M. A. (2008). Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 49(9), 1745-1751.
- Cömert, M., Güneş, A. E., & Saydam, G. (2012). Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Özel Dergisi*, 5(3), 35-42.
- Czuczman, M.S., Grillo-Lopez, A.J., White, C.A., Saleh, M., Gordon, L., LoBuglio, A.F. ve diğerleri. (1999) Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*, 17 (1), 268-276
- Dalia, S., Chavez, J., Little, B., Bello, C., Fisher, K., Lee, J. H., ... & Shah, B. (2014). Serum albumin retains independent prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma in the post-rituximab era. *Annals of hematology*, 1-8.
- Dennis D ve ark. Pathological Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma for Epidemiological Studies. *Cancer research* 1992;52:5456 – 5461.
- Dogan A ve ark. CD10 and bcl-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B -cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:846 -852
- Dominis M. ve ark. Diffuse large B-cell lymphoma and its variants. *Croat Med J*. 2002;43:535-40
- Economopoulos T, Papageorgiou S, Dimopoulos MA, Pavlidis N, Tsatalas C, Symeonidis A, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in Greece according to the WHO classification of lymphoid neoplasms. *Acta Haematol* 2005; 113: 97–103
- El -Helw L ve ark. Primary B- cell lymphoma of the skin: the Sheffield Lymphoma Group Experience (1984-2003). *Int J Oncol*. 2004;25:1453-8.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, GLOBOCAN 2008. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr/>. 08 Haziran 2010 tarihinde ulaşılmıştır
- Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, Boffetta P, Pawitan Y, Adami J. Tobacco use, body mass index and the risk of malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2006; 118: 2298–2302.

- Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW (1996) Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 77(4):340–345
- Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23: 6524–6534.
- Foran, J.M., Rohatiner, A.Z., Cunningham, D., Popescu, R.A., Solal-Celigny, P., Ghilmini, M. ve diğ erleri. (2000) European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*, 18 (2), 317-324.
- Frederiksen BL, Brown PN, Dalton SO, Steding-Jessen M, Osler M. Socioeconomic inequalities in prognostic markers of non-Hodgkin lymphoma: analysis of a national clinical database *Eu J Cancer* Dec 2010; 1-8.
- Gatter KC, Warnke RA. Diffuse large B-cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001:171–175. World Health Organization Classification of Tumours.
- Gerbard O, Robin H. Incidence of Non-hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-1516.
- Gianni AM, Bregni M, Siena S, Brambilla C, Di Nicola M, Lombardi F, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290–1297.
- Goldin LR, Landgren O, McMaster ML. Familial aggregation and heterogeneity of Non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2402-2406.
- Goldman Internal Medicine 2011 Onkoloji-nonhodgin lenfomalar SN: 1408-1410.
- Goldman Internal Medicine 2011 Onkoloji-nonhodgin lenfomalar SN: 1408-1410.
- Goldwasser P, Feldman J (1997) Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 50(6):693–703
- Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997 50 (6):693–703
- Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza CA, Gisselbrecht C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of

aggressive non-Hodgkin lymphoma—results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 338–346.

- Groves F, Linet MS, Travis LB, Devesa SS: Cancer surveillance series: Non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 92:1240, 2000.
- Grulich AE, Wan X, Law MG, Milliken ST, Lewis CR, Garsia JR, et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 2000; 14: 133-140.
- Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:123-5.
- Gupta D, Lis CG (2010) Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 9:69.
- Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010. 9:69.
- Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025–3030.
- Hall P, Rosendahl I, Mattsson A, Einhorn S. Non-Hodgkin's lymphoma and skin malignancies shared etiology? *Int J Cancer* 1995; 62: 519–522.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004 Jan 1;103 (1):275 -282
- Hartge P, Devesa SS, Grauman D, Fears TR, Fraumeni JF Jr. Non-Hodgkin's lymphoma and sunlight. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 298–300.
- Hasenclever D, Diehl V (1998) A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. In International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339(21):1506 –1514.
- Hausdorff J ve ark. Non-Hodgkin's lymphoma of the paranasal sinuses: clinical and pathological features, and response to combined-modality therapy. *Cancer J Sci Am.* 1997;3:303 -11
- Hennig B, Honchel R, Goldblum SE, McClain CJ (1988) Tumor necrosis factor-mediated hypoalbuminemia in rabbits. *J Nutr* 118(1 2) : 15 86–1590
- Herman TS ve ark. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's Lymphoma: The Southwest Oncology Group experience. *Cancer* 1979;43:390.

- Horn, H., Ziepert, M., Becher, C., Barth, T.F., Bernd, H.W., Feller, A.C. ve diğ erleri. (2013) MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 121 (12), 2253-2263.
- Hunt KE, Reichard KK. Diffuse large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 118-24. 8b
- Iqbal, J., Meyer, P.N., Smith, L.M., Johnson, N.A., Vose, J.M., Greiner, T.C. ve diğ erleri. (2011) BCL2 predicts survival in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like therapy and rituximab. *Clin Cancer Res*, 17 (24), 7785-7795
- Işıkdoğan A, Ayyıldız O, Büyükcelik O, Arslan A, Tiftik N, Büyükbayram H, et al. Non-Hodgkins lymphoma in southeast Turkey; clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol* 2004; 83: 265-269.
- Jaffe ES, Stein H, Vardiman JW, editors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- Jonathan W. Friedberg. Diffuse large B -cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008 October; 22(5):941-ix -doi:10.1016/j.hoc.2008.07.002
- Jonathan Said. Diffuse Aggressive B-cell lymphomas. *Adv Anatol Pathol*. 2009;16:216 -235
- Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J ClinOncol* 2005;23:4652-61
- Kennedy GA. ve ark. Identification of tumours with the CD43 only phenotype during the investigation of suspected lymphoma: a heterogeneous group not necessarily of T cell origin. *Pathology* 2002;34:46 -50
- Kim CW, Kim I, Ko YH, Cho H, Yang W, Kwon GY et al. Clinicopathologic and immunphenotypic study of non-Hodgkin lymphoma in Korea. *J Korea Med Science* 1992; 7: 193-198.
- Kim, Y., Kim, S. J., Hwang, D., Jang, J., Hyun, S. Y., Kim, Y. R., ... & Cheong, J. W. (2014). The Modified Glasgow Prognostic Scores as a Predictor in Diffuse Large B Cell Lymphoma Treated with R-CHOP Regimen. *Yonsei medical journal*, 55(6), 1568-1575.
- Komrokji RS, Corrales-Yepe M, Kharfan-Dabaja MA, Al Ali NH, Padron E, Rollison DE, Pinilla-Ibarz J, Zhang L, Epling-Burnette PK, Lancet JE, List AF (2012) Hypoalbuminemia is an independent prognostic factor for overall survival in

myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 87(11):1006–1009. doi: 10.1002/ajh.23303

Krikorian JG, Anderson JL, Bieber CP, Penn I, Stinson EB. Malignant neoplasms following cardiac transplantation. *JAMA* 1978; 240: 639–643.

Kumar V ve ark. (Diseases of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen ve Tymus) *Pathologic Basis of Disease* Seventy Edition 2005;661 – 710.

Kumar ,Cotran,Robbins *Basic pathology* 2003 7th edition

Lee MY, Tan T, Feng A, Liu M . Clinicopathological analysis of 598 malignant lymphomas in Taiwan: seven-year experience in a single institution. *Am J Hema* 2006; 81: 568–575.

Lee S-S, Cho K-J, Kim C W, Kang Y-K. Clinicopathological analysis of 501 non-Hodgkin's lymphomas in Korea according to the Revised European–American Classification of lymphoid neoplasms. *Histopathology* 1999; 35: 345-354.

Lenz, G., Wright, G., Dave, S.S., Xiao, W., Powell, J., Zhao, H. ve diğerleri. (2008) Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*, 359 (22), 2313-2323.

Leukemia & Lymphoma Jan 2008, Vol. 49, No. 5: 959–964

Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. *Pathology of Malignant Lymphomas*. Williams Hematology. San Diego: McGraw Hill; 2010.

Lim ST, Levine AM. Recent advances in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 229–241.

Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow*

Loren AW, Tsai DE. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Clin Chest Med* 2005; 26: 631–645.

Lossos IS ve ark. Prognostic biomarkers in diffuse large B - cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:995-1007

Lu, C. S., Chen, J. H., Huang, T. C., Wu, Y. Y., Chang, P. Y., Dai, M. S., ... & Ho, C. L. (2014). Diffuse large B-cell lymphoma: The sites of extranodal involvement are the stronger predictor than the number of extranodal sites in the Rituximab era. *Leukemia & lymphoma*, (0), 1-26.

Mackintosh FR ve ark Lymphocytopenia as a prognostic marker for diffuse large B cell lymphomas Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma an analysis Of 105 cases. *Cancer* 1982;49:586

- Maloney, D.G., Grillo-Lopez, A.J., White, C.A., Bodkin, D., Schilder, R.J., Neidhart, J.A. ve diğerleri. (1997) IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 90 (6), 2188-2195.
- Maruyama D ve ark. .Primary bone lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patients in a single -institution study. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:216-23.
- Maso LD, Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* 2003; 4: 110–119.
- McLaughlin, P., Grillo-Lopez, A.J., Link, B.K., Levy, R., Czuczman, M.S., Williams, M.E. ve diğerleri. (1998) Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*, 16 (8), 2825-2833
- McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS (2001) Albumin concentrations are primarily deter-mined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 39(2):210 –213.
- Meunier J ve ark..Ophthalmologic and intraocular non-Hodgkin's lymphoma: a large single centre study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. *Hematol Oncol*. 2004;22:143-58
- Mitterlechner T, Fiegl M, Mühlböck H, Oberaigner W, Dirnhofer S, Tzankov A. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. *J Clin Pathol* 2006; 59: 48–55.
- Moller 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
- Murray MJ, Marsh HM, Wochos DN, Moxness KE, Offord KP, Callaway CW .Nutritional assessment of intensive-care unit patients. *Mayo Clin Proc*. 1988 63(11):1106 –111 5
- Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin’s lymphoma (NHL): trends, geographic distributi on, and etiology. *Ann Hematol* 2005; 84: 1–12.
- Nascimento AF ve ark. Primary cardiac lymphoma: clinical, histologic, immunophenotypic, and genotypic features of 5 cases of a rare disorder. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1344 -50

- Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer* 1997; 72: 923–930
- Ngo L, Hee SW, Lim LC, Tao M, Quek R, Yap SP, Loong EL, Sng I, Hwan-Cheong TL, Ang MK, Ngeow J, Tham CK, Tan MH, Lim ST. Prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma: before and after the introduction of rituximab. *Leuk&Lymphoma* (2008) 49(3):462–469.
- Norgaard M, Poulsen AH, Pedersen L. Use of postmenopausal hormone replacement therapy and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a Danish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2006; 94: 1339–1341.
- Noronha V ve ark. Primary non - Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;53:199 -207
- Nyman H, Adde M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood*. 2007;109: 4930–4935.
- Oki, Y., Yamamoto, K., Kato, H., Kuwatsuka, Y., Taji, H., Kagami, Y., & Morishima, Y. (2008). Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *European journal of haematology*, 81(6), 448-453.
- Pamuk GE, Harmandar F, Harmandar O, Turgut B, Tekgündüz E, Demir M, et al. Non-Hodgkin lenfoma vakalarımızın klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Int J Hematol Oncol* 2006; 4(16): 185-194
- Park, J. H., Yoon, D. H., Kim, D. Y., Kim, S., Seo, S., Jeong, Y., ... & Suh, C. (2014). The highest prognostic impact of LDH among International Prognostic Indices (IPIs): an explorative study of five IPI factors among patients with DLBCL in the era of rituximab. *Annals of hematology*, 93(10), 1755-1764.
- Park, S., Han, B., Cho, J. W., Woo, S. Y., Kim, S., Kim, S. J., & Kim, W. S. (2014). Effect of Nutritional Status on Survival Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with Rituximab-CHOP. *Nutrition and cancer*, 66(2), 225-233.
- Passornet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *NEJM* 1994; 330(18): 1267-1271.
- Peyrade, F., Jardin, F., Thieblemont, C., Thyss, A., Emile, J. F., Castaigne, S., ... & Tilly, H. (2011). Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in

elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The lancet oncology*, 12(5), 460-468.

- Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the Mabhera International Trial group (MinT) study. *Lancet Oncol* 2008;9:435-44
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540–1545.
- Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. (1993) *N Engl J Med*, 329 (14), 987-994.
- Prosnitz L, Mauch P, Non-Hodgkin's lymphoma. In: Perez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ulrich R, editors. *Principles and practise of radiation oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;2004. p. 2064 -6
- Quintana PJ, Delfino RJ, Korrick S, Ziogas A, Kutz FW, Jones EL, et al. Adipose tissue levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 854–861.
- Recht L ve ark. Central nervous system metastasis from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med*. 1988; 84:425.
- Rego MA, Sousa CS, Kato M, de Carvalho AB, Loomis D, Carvalho FM. Non-Hodgkin's lymphomas and organic solvents. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 874–881.
- Richard I. Fisher ve ark. Diffuse Aggressive Lymphoma. *American Society of Hematology* 2004;221 -236
- Ruacan Ş. THD, WHO S 1 nı flamas ı na Genel Bak ı ş Epidemiyoloji ve Türkiye Dökümü. *Klinisyen Patolog Ortak Lenfoma Kursu* 2004; Mart: 14-17.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE Project. *Blood* 2010; 116: 3724-3734.
- Santini G, Salvagno L, Leoni P, Chisesi T, De Souza C, Sertoli MR, et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by

- the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2796–2802.
- Sehn, L.H., Berry, B., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K., Hoskins, P. ve diğerleri. (2007) 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*, 109 (5), 1857-1861.
- Sergio B ve ark. Who is WHO and what was REAL? *Swiss Med Wkly*. 2002;132:607 – 617.
- Shenkier, T.N., Voss, N., Fairey, R., Gascoyne, R.D., Hoskins, P., Klasa, R. ve diğerleri. (2002) Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol*, 20 (1), 197-204
- Shustik, J., Han, G., Farinha, P., Johnson, N.A., Ben Neriah, S., Connors, J.M. ve diğerleri. (2010) Correlations between BCL6 rearrangement and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP or R-CHOP. *Haematologica*, 95 (1), 96-101.
- Siddiqui M, Ristow K, Markovic SN, et al. Absolute lym-phocyte count predicts overall survival in follicular lym-phomas. *Br J Haematol* 2006;134:596–601.
- Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, MacDonald AP, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of Non-Hodgkin lymphoma by subtype. *Blood* 2008; 111: 4029-4038.
- Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10: 1-8.
- Soni LK, Hou L, Gapstur SM, Evens AM, Weisenburger DD, Chiu BC. Sun exposure and non-Hodgkin lymphoma: A population-based, case–control study. *Eu J of Cancer* 2007; 43: 2388–2395
- Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, Alpen B, Wundish T, Thiede C, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50: 19–24.
- Strehl J, Mey U, Glasmacher A, Djulbegovic B, Mayr C, Gorschlüter M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica* 2003; 88: 1304–1315.
- Sukpanichnant S. Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization classification. *Hum Pathol* 2004; 35: 224-230.

- Swerdlow AJ, Higgins CD, Hunt BJ, Thomas JA, Burke MM. Risk of lymphoid neoplasia after car-di thoracic transplantation: a cohort study of the relation to Epstein-Barr virus. *Transplantation* 2000; 69: 897–904
- Tadmor, T., Bari, A., Sacchi, S., Marcheselli, L., Liardo, E. V., Avivi, I., ... & Polliack, A. (2014). Monocyte count at diagnosis is a prognostic parameter in diffuse large B-cell lymphoma: results from a large multicenter study involving 1191 patients in the pre-and post-rituximab era. *Haematologica*, 99(1), 125-130.
- Talaulikar, D., Choudhury, A., Shadbolt, B., & Brown, M. (2008). Lymphocytopenia as a prognostic marker for diffuse large B cell lymphomas. *Leukemia & lymphoma*, 49(5), 959-964.
- Toth D. F., Raderer, M., Wadsak, W., & Karanikas, G. (2013). Beta-2 Microglobulin as a Diagnostic Parameter in Non-Hodgkin Lymphoma: A Comparative Study with FDG-PET. *Anticancer research*, 33(8), 3341-3345.
- Türk hematoloji derneği ulusal tanı ve tedavi klavuzu Yaygın büyük b hücreli lenfoma 2012
- Vaidya, R., and T. E. Witzig. "Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R (X) CHOP era." *Annals of Oncology* (2014): mdu109.
- Vose, J.M., Link, B.K., Grossbard, M.L., Czuczman, M., Grillo-Lopez, A., Gilman, P. ve diğerleri. (2001) Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 19 (2), 389-397.
- Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, KabaH, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M(2010) Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 51(5):813– 821
- Wei, X., Huang, F., Wei, Y., Jing, H., Xie, M., Hao, X., & Feng, R. (2014). Low lymphocyte-to-monocyte ratio predicts unfavorable prognosis in non-germinal center type diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia research*, 38(6), 694-698.
- Yasuhiro Oki, Kazuhito Yamamoto, Harumi Kato, Yachiyo Kuwatsuka, Hirofumi Taji, Yoshitoyo Kagami, Yasuo Morishima. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol*. 2008 Dec;81(6):448-53
- Zahm SH, Weisenburger DD, Holmes FF, Cantor KP, Aaron Blair A. Tobacco and non-Hodgkin's lymphoma: combined analysis of three case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 159–166.

- Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, Boyle P, Morton LM, et al. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut United States women. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 419–428.
- Zheng T, Blair A, Zhang Y, Weisenburger DD, Zahm SH. Occupation and risk of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 469–474.
- Zhu YJ, Huang JJ, Xia Y, Zhao W, Jiang WQ, Lin TY, Huang HQ, Li ZM. (2011) Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL) in Chinese patients: clinical characteristics and prognostic factors. *Int J Hematol* 94(2):178–184. doi:10.1007/s12185-011-0898-4
- Ziepert, M., Hasenclever, D., Kuhnt, E., Glass, B., Schmitz, N., Pfreundschuh, M., & Loeffler, M. (2010). Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of clinical oncology*, 28(14), 2373-2380.

7. ÖZGEÇMİŞ

DOĞUM YERİ : Vezirköprü
DOĞUM TARİHİ : 01.04.1984
GÖREV YERİ : Ondokuz Mayıs Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
YABANCI DİL : İngilizce
E-POSTA ADRESİ : zaferemer@hotmail.com

TARİH

AKADEMİK EĞİTİM

1999-2002

Çorum Fen Lisesi

2002-2009

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2010-

Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Asistan Doktor

İŞ TECRÜBESİ

2009-2010

Vezirköprü Devlet Hastanesi Acil Servis Pratisyen Hekim

