



TC
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA HİPOGAMAGLOBÜLİNEMİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ

Dr. Sinem ÖZTEKİN

Antalya, 2020



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

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA HIPOGAMAGLOBÜLİNEMİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinem ÖZTEKİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ozan Salim

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen ve emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU başta olmak üzere Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine ve tez çalışmamın her aşamasında yardımını esirgemeyen değerli hocam Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ozan SALİM'e, istatistik çalışmaları için yardımcı olan Sayın Uzm. Dr. Oğuzhan HERDİ'ye, uzmanlık süresince yaşanan her zoluğa birlikte karşı geldiğimiz araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bu süreçte sevgi, saygı ve uyum içerisinde çalıştığım bütün çalışma arkadaşlarıma, son olarak bu uzun ve yoğun süreçte her zaman yanımda olan, her durumda bana inanan, sevgilerini ve desteklerini hep hissettiğim değerli aileme teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Tanı ve Evreleme	6
2.1.5. Prognoz	8
2.1.5.1. Standart IPI	9
2.1.5.2. Revize (R) IPI	10
2.1.5.3. Diğer Prognostik Faktörler	11
2.1.6. Tedavi	11
2.1.6.1. Sınırlı evre hastalıkta tedavi	12
2.1.6.2. İleri evre hastalıkta tedavi	12
2.1.6.3. Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalıkta Tedavi	13
2.1.6.4. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	14
3. MATERYAL VE METOD	15
3.1. Çalışmanın Tasarımı	15
3.2. Etik Kurul Onayı	15
3.3. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	21

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	24
7. ÖZET	25
8. ABSTRACT	27
9. KAYNAKLAR	29
10. EKLER	37
10.1. Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	37



KISALTMALAR DİZİNİ

ABC	Aktive B Hücreli
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz (Anaplastic Lymphoma Kinase)
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BEAM	Karmustin, Etoposid, Sitarabin, Melfalan
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEOP	Siklofosfamid, Etoposid, Vinkristin, Prednizon
CEPP	Siklofosfamid, Etoposid, Prokarbazin, Prednizon
CHOP	Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizolon
CR	Komplet Remisyon
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DHAP	Deksametazon, Sitarabin, Sisplatin
EBV	Ebstein Barr Virüs
ECOG-PS	Doğu Onkoloji Grubu Performans Durumu
EPOCH	Etoposide, Prednizolon, Onkovin, Siklofosfamid, Hidroksidaunorubisin
ESHAP	Etoposid, Sitarabin, Sisplatin, Metil-Prednizolon
ESR	Eritrosit Sedimentasyon hızı
FDG PET	Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
GCB	Germinal Merkez B Hücreli
GDP	Gemsitabin, Deksametazon, Sisplatin
HHV-8	Human Herpes Virus -8
HIV	İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
ICE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
IVIG	Intravenöz İmmünglobulin
IPI	International Prognostic Index
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MR	Manyetik Rezonans

NCNN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
NOS	Başka türlü sınıflandırılmayan
OS	Genel Sağkalım
PD	Progresif Hastalık
PFS	Progresyonsuz Sağkalım
PR	Parsiyel Remisyon
R	Ritüksimab
REAL	Revize Avrupa American Lenfoma
R-ACVBP	Ritüksimab, Doksorubisin, Vindesin, Siklofosfomid, Bleomisin, Prednizolon
R-IPI	Revised International Prognostic Index
RT	Radyoterapi
SD	Stabil Hastalık
SSS	Santral Sinir Sistemi
TART	Tutulan alan radyoterapisi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

Tablo

2.1.	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve Yüksek Grade B Hücreli Lenfoma	4
2.2.	Primer Nodal Lenfomalar için Revize Evreleme Sistemi	7
2.3.	Non Hodgkin lenfomada prognostik önemi olan etkenler.	9
2.4.	ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) Performans Durumu	9
2.5.	IPI ve R-IPI da kullanılan Prognostik Faktörler	10
2.6.	IPI skoruna göre NHL hastalarının risk durumları	10
2.7.	R-IPI skoruna göre NHL hastalarının risk durumları	10
4.1.	Hasta Özellikleri	17
4.2.	Hastaların Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım Süreleri	18
4.3.	Birinci sıra tedavi sonu yanıt değerlendirilmesi	20
4.4.	Son kontrol değerlendirmesi	20

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil

- | | | |
|------|-------------------------------|----|
| 4.1. | Genel sağkalım eğrisi | 19 |
| 4.2. | Progresyonsuz sağkalım eğrisi | 19 |



1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş

Tüm kanserlerin % 3 ünü oluşturan lenfomanın en sık görülen alt formu; aynı zamanda en sık görülen hematolojik malignite Non-Hodgkin Lenfomadır. Büyük transforme b hücrelerinden oluşan Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ise NHL'nin % 30-40 'ını oluşturan alt türüdür (1).

DBBHL, bir çok NHL alt tipi gibi erkeklerde daha sık görülmektedir (2). Görülme sıklığı yaş ile artmakla birlikte ortalama görülme yaşı 64'dür (3).

DNA ekspresyon analizine göre belirlenmiş 3 alt tipi bulunmaktadır; 1-Germinal Merkez B Hücreli (GCB), 2-Aktive B Hücreli (ABC), 3-Tip 3 DBBHL. Sağ kalım açısından GCB alt tipi daha iyi prognoza sahiptir.

Başvuruda en sık; ağrısız, lastik kıvamında lenf nodu gözlenir. Fizik muayene ya da görüntüleme ile saptanmış en az 1 cm'lik lenf nodunun eksizyonel biyopsi sonucunda histopatolojik incelenmesi ile tanı konur. Evrelemede, Ann Arbor Evreleme ölçütleri kullanılmaktadır.

DBBHL' da prognozun öngörülmesinde en sık kullanılan 1993' te tanımlanan; Uluslararası Prognoz Skalası '*International Prognostic Index (IPI)*' dir. Literatürde; 2007 yılında tanımlanan *Revised International Prognostic Index (R-IPI)* ve 2014 yılında tanımlanan *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-IPI* nin; progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) belirlenmesinde standart IPI' ye göre daha yararlı oldukları yönünde çalışmalar yapılmıştır. Bu prognostik skorum sistemi yaş, serum laktat dehidrogenaz düzeyi, performans durumu, hastalık evresi ve ektranodal tutulumun kombinasyonlarını içerir.

DBBHL'nin birinci basamak tedavisi hastalığın evresine göre değişmektedir. Sınırlı evre hastalık (Evre I-II) veya ileri evre hastalık (Evre III-IV) olarak sınıflandırılır. Ancak her iki grupta da sistemik kemoterapinin bir anti CD20 kimerik monoklonal antikor olan ritüksimab ile kombinasyonu günümüzde standart tedavi yaklaşımıdır ve kür sağlanabilir. Ancak tedavisiz bırakılırsa 1 yıldan az yaşam süresine sahip agresif bir hastalıktır. Sınırlı evre hastalık için 3 kür ritüksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP)

ve tutulan alan radyoterapisi (TART) veya 6 kür R-CHOP tedavisi önerilmektedir. İleri evre DBBHL'da önerilen tedavi şekli 6-8 kür R-CHOP uygulamasıdır (4).

1.2. Amaç

Yavaş seyirli lenfomalarda ritüksimab kullanımının hipogamaglobülinemiye neden olduğu ve bunun artmış enfeksiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yine kronik lenfositik lösemide düşük immünglobülin düzeylerinin hastalığın bağımsız negatif prognostik göstergesi olduğu bilinmektedir. DBBHL'da %10 oranında tedavi öncesi hipogamaglobülinemi olduğu bilinmektedir. Günümüzdeki çalışmalar hipogamaglobülinemi ve enfeksiyon gelişimi ilişkisi üzerine mevcutken sağkalım ilişkisi yönünden yetersizdir.

Geriye dönük bu çalışmamızda merkezimizde takipli tüm erişkin DBBHL olgularında hipogamaglobülinemi düzeyleri ve bunun sağkalıma etkisini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Lenfomaların sınıflandırılması 19. Yüzyılın başında Thomas Hodgkin and Rudolph Ludwig Carl Virchow tarafından başlatıldı. 19. Yüzyıl sonu ve 20. Yüzyıl başında ise birçok lenfoma alt tipi tanımlanmıştı. İlk lenfoma sınıflaması önerisi Gall and F. B. Mallory'den gelmesine rağmen, 1956'da Rappaport tarafından tümör hücrelerinin büyüme paterni(nodüler ya da diffüz), morfoloji ve sitolojisine göre lenfoma sınıflandırması tasarlanmıştır (5).

1973 yılında Kiel tarafından lenfomaları düşük ve yüksek dereceli adı altında immünoyolojik özelliklerine göre ayıran sınıflama ise; yeni tanımlamanın ilki ve en önemlisi olmuştur.

Avrupa ve Amerika'da farklı sınıflama kriterleri kullanılması nedeni ile oluşan karışıklığın önlenmesi ve sınıflamanın standardize edilmesi için 1982 yılında Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Formulation) oluşturulmuştur. 1995 yılında B ve T hücre orijinlerine göre sıralama, öncü ve olgun morfolojiye dayanan REAL (Revize Avrupa Amerikan Lenfoma) adlı yeni bir sınıflandırma önerilmiştir (6).

2001 yılında, WHO'nun gözetiminde on tane hematopatolog tarafından, hematolog ve onkologların da fikirleri alınarak yeni sınıflama kriteri oluşturulması tartışılmıştır. Bu tartışma sonucu Real ve Kiel sınıflamaları göz önüne alınarak; klinik olarak anlamlı, patolog tarafından hücrelerin morfolojik, immünoyotipik ve genotipik lenfoma özelliklerine göre sınıflandırması yapılmıştır (7).

2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO); DBBHL'ları morfolojik varyantlara, moleküler ve immünoyotipik alt gruplara göre farklı hastalık gruplarına ayırmıştır. Bununla birlikte, alt sınıflandırma için gerekli kriterlere uymayan ve biyolojik olarak heterojen olan bir grup kalmış, bunlar toplu olarak DBBHL-NOS olarak adlandırılmıştır (8).

2016 WHO güncellemesinde ise bazı hastalıkların isimlendirmesi daha çok klinik özellikleri aktaracak şekilde düzenlenmiştir.

DBBHL, veziküler çekirdekli, belirgin nükleoller, bazofilik sitoplazma ve genellikle yüksek proliferasyon oranına sahip hücreleri içeren bir grup lenfoid maligniteye karşılık gelmektedir (8). Bu grup hastalık morfolojik, genetik ve biyolojik davranış açısından oldukça heterojen olması nedeni ile alt gruplara ayrılmıştır (9). DBBHL alt gruplarından Tablo 2.1’de bahsedilmiştir.

Tablo 2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve Yüksek Grade B Hücreli Lenfoma (Revize 2016 WHO Sınıflandırması)

2016 REVİZE WHO SINIFLAMASI
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Sınıflandırılmayan - Germinal B hücreli tipi - Aktive B hücreli tipi
T hücre/histiyoitten zengin büyük B hücreli lenfoma
Mediasteninin primer DBBHL (Primer mediastinal büyük b hücreli lenfoma)
Intravasküler B hücreli lenfoma
Lenfoid granümatöz EBV pozitif büyük b hücreli lenfoma
Santral sinir sisteminin DBBHL
Primer kutanöz DBBHL
Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL
Primer Efüzyon Lenfoması
Burkit Lenfoma 11q aberasyonu içeren Burkit benzeri lenfoma
HHV-8 pozitif DBBHL, Sınıflandırılmayan
Plazmoblastik Lenfoma
ALK pozitif Büyük B Hücreli Lenfoma
MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 yeniden düzenlenmesi içeren yüksek grade b hücreli lenfoma
Yüksek grade B hücreli lenfoma, Sınıflandırılmayan

2.1.2 Epidemiyoloji

Lenfomaların en sık görülen alt tipi olan DBBHL, gelişmiş ülkelerde görülen NHL serilerinde değişmekle birlikte % 30-58' inin oluşturmaktadır. Etnik kökene göre değişiklik göstermekte olan insidansı Avrupada yılda 100.000'de 4.92 saptanmıştır (10). Erkeklerde % 55 ile kadınlara oranla daha fazla görülmektedir. Yaş ile beraber hastalık insidansı artış göstermektedir. 35-59 yaş arasında 0,3/ 100.000/ yıl iken, 80 -84 yaş arasında 26,6/ 100.000/ yıl olarak artış göstermektedir (11). Hastalığın ortanca tanı alma yaşı 64'tür (3).

Aile üyelerinde görülme olasılığında artış gözlemlenmektedir. İsveç ve Danimarka'dan gelen popülasyon tabanlı büyük bir gözlemsel çalışmada, agresif NHL'li kişilerin akrabalarında NHL gelişme riskinin yaklaşık 3.5 kat arttığını bildirmiştir (12).

2.1.3 Patogenez

DBBHL'nin moleküler patogenezini germinal veya post germinal hücreden köken alan malign klonun transformasyonu ve genişlemesi ile sonuçlanan çoklu aşamalı karmaşık bir süreçtir (13). Bu hücrelerin germinal merkezi veya post-germinal merkez kökenleri, esas olarak, germinal merkez geçişinin bir belirteci olarak işlev gören immünoglobulin genlerinin değişken bölgesindeki(IgVH) somatik mutasyonların tanımlanmasıyla desteklenir (14). bcl6, bcl2 ve myc bir çok NHL varyantında olduğu gibi en iyi karakterize edilmiş onkojenik genlerdir (13). DLBCL'nin %20 kadarı TP53 tümör baskılayıcı genin mutasyonlarını veya delesyonlarını gösterir. Ek olarak, TP53 transkripsiyonu en azından kısmen BCL6 geni tarafından kontrol edilir. TP53 ekspresyonunun veya mutant p53 ürünlerinin ekspresyonunun aşağı regülasyonu, bu genin normal büyümeyi sınırlayan aktivitelerinin kaybıyla sonuçlanır.

Kimyasal maddelerin kullanımında artış, sigara ve diğer toksik maddeler suçlanmakla beraber rolü net olarak gösterilememiştir. Bununla birlikte, özellikle bazı enfeksiyonlar ve immünsuprese kişiler yatkınlık oluşturmaktadır (15).

2.1.4 Tanı ve Evreleme

Altın standart tanı yöntemi fizik muayenede veya görüntüleme ile saptanan ve 1 cm'den büyük lenf nodunun (inguinal bölge için 2cm üzeri) biyopsi ile değerlendirilmesidir. Biyopsi için alınan örneklerin alanında tecrübeli bir hematopatolog tarafından değerlendirilmesi kabul gören görüştür. Tanı için materyallerden histolojik, immüfenotipik, immünhistokimyasal gereğinde sitogenetik ve moleküler analizler yapılması gerekmektedir (16).

Tanı konulması sonrası olası organ fonksiyon bozukluklarını saptamak ve tedaviyi yönlendirmek amacı ile hemogram, kreatinin ve aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, elektrolitler, C reaktif protein (CRP), sedimentasyon (ESR), serum beta 2 mikroglobulin, immunglobulin düzeyleri, protein elektroforezi ve viral seroloji paneli (Hepatit B, Hepatit C, HIV) çalışılmalıdır. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi olası kemik iliği tutulumunu saptamak amacı ile yapılmalıdır.

Olası santral sinir sistemini düşündüren şikayet veya semptom olması halinde hastanın magnetik rezonans (MR) ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavinin kardiyak yan etkileri olma ihtimali göz önüne alınarak tedavi başlanmadan kardiyak rezervinin elektrokardiyogram ve transtorasik ekokardiyogram ile değerlendirilmesi önerilmektedir (17).

Günümüzde evreleme amacı ile en sık kullanılan görüntüleme yöntemi boyun, toraks ve abdominal bölgeyi içerecek şekilde çekilen Bilgisayarlı tomografi (BT) veya FDG-PET'tir. PET, değişik radyofarmasötikler aracılığıyla farklı fizyolojik işlevleri (örneğin glukoz metabolizması, aminoasit metabolizması, DNA sentezi) izleyebilen ve 3 boyutlu görüntüleme yapabilen non-invaziv bir sintigrafik görüntüleme yöntemidir. En yaygın kullanılan radyofarmasötik, F-18 ile işaretli deoksiglukoz (FDG)'dur.

Bütün lenfoma alt türlerinde evreleme; tedavi ve izleminde oldukça önemli bir basamaktır. Hastalığın evrelemede tümör alanlarının sayısı ve lokalizasyonunu baz alan Lugano Sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflama Hodgkin Lenfoma için 1974 yılında geliştirilen ve 1988'de modifiye edilen Ann Arbor Evreleme Sistemi'nden köken almaktadır (18,19).

Tablo 2.2. Primer Nodal Lenfomalar için Revize Evreleme Sistemi (Lugano Sınıflandırması)

Evre	Tutulum	Ekstranodal tutulum
Erken evre		
1	Tek lenf bezi veya bitişik lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
2	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf bezi grubu	Evre 1 veya 2 nodal yayımlı sınırlı ekstranodal tutulum
2 Bulky*	Evre 2 hastalık + Kitlesele lezyon	Uygulanabilir değil
İleri evre		
3	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanabilir değil
4	Komşu olmayan ekstralenfatik tutulum	Uygulanabilir değil

Not: Hastalığın yayılımı, Florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu olan lenfomalar için Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ile, olmayan lenfomalar için BT ile belirlenir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak; nodal doku olarak kabul edilir.

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

Evre 1; Tek bir lenf nodu bölgesi (Evre 1) veya nodal tutulum olmadan tek bir ekstranodal organ veya bölgeyi (Evre 1E) içeren NHL'yi ifade eder. Tek bir lenf nodu bölgesi; tek bir lenf nodu veya bitişik lenf nodlarını içerebilir.

Evre 2; Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesini (Evre 2) veya ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumunu (Evre 2E) ifade eder.

Evre 3; Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumunu (Evre 3) ifade eder.

Evre 4; Lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın, bir ya da daha fazla organın karaciğer, kemik iliği, akciğer...) diffüz veya dissemine tutulumunu (Evre 4) ifade eder.

Sınırlı ektranodal tutulum durumunda ‘E’ terimi kullanılmaktadır, kapsamlı ekstanodal hastalık Evre 4 olarak belirlenmiştir.

‘X’ terimi, Ann Arbor Evreleme Sistem’inde Bulky hastalığı belirlemek için kullanılmıştır. Lugano Sınıflaması’nda ise en büyük tümör çapı kaydı gerekmektedir. Tedavi amaçlı olarak, bulky hastalık için kriterler, histolojiye göre değişir ancak modern tedaviler kullanılarak kriter değerler doğrulanamamıştır (20,21). Bununla birlikte; sırasıyla Foliküler Lenfoma ve DBBHL’da 6 cm ve 6 ile 10 cm değerleri kullanılmıştır

2.1.5 Prognoz

Hastalık tanısı sonrası seyri konusunda sadece evreleme yeterli değildir. DBBHL gibi heterojen bir hastalık grubunda hastalığın nasıl seyredeceği konusunda yol gösteren parametrelere prognostik faktörler denir (22). (Tablo 2.3) Hastalık gidişatı konusunda etkili olan bu klinik ve laboratuvar tetkiklerinde her geçen gün yenisi eklenmektedir. Tedavi açısından yol gösterici olan bu faktörlerin kombinasyonları ile yıllar içerisinde prognostik modeller geliştirilmiştir

Tablo 2.3. Non Hodgkin lenfomada prognostik önemi olan etkenler

Klinik Özellikler	Biyolojik Özellikler	Biyokimyasal Özellikler
Yaş	Histolojik alt tip	Serum LDH düzeyi
Klinik evre	Hücre tipi (T/B hücre, NK hücre)	Beta-2 mikroglobülin düzeyi
Performans durumu, eşlik eden hastalık varlığı	Hücre kökeni (germinal merkez/dışı)	IL-2 reseptör düzeyi
B semptomları	Ki-67 çoğalma indeksi	TNF-alfa düzeyi
Tümör boyutu	Tümör infiltrasyonuna T hücre yanıtı	Hemogloblin düzeyi
Ekstranodal tutulum	Karyotip	Albumin düzeyi
Kemik iliği tutulumu	Genotip	CRP düzeyi
Tam remisyona dek geçen kür sayısı		
Nükse kadar geçen süre		

2.1.5.1. Standart IPI

DBBHL hastaları için 1993 yılında tanımlanan; Yaş , ECOG-PS (Tablo 2.4), serum LDH düzeyi, ekstranodal alan sayısı , evreyi içeren 5 değişkenli skorlama sistemidir (Tablo2.5). Her bir değişken 1 puandır. Hastaları düşük, düşük-orta, orta-yüksek ve yüksek risk olarak gruplandırır.

Tablo 2.4. ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) Performans Durumu

Skor	Performans durumu
0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ayakta gündelik işlerini yapıyor ancak fiziksel aktiviteler sınırlı
2	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden azında yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden fazlasında yatak-sandalye bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir iş yapamıyor

Tablo 2.5. IPI ve R-IPI da kullanılan Prognostik Faktörler

Özellik	Prognostik Faktör*
Yaş	60 yaş üzeri olmak
Evre	Evre III veya IV
Serum LDH düzeyi	Üst sınır üzeri
Ekstranodal bölge tutulumu	1'in üzeri
ECOG Perforomans durumu	2 ve üzeri

*Her prognostik faktör 1 puan değerindedir.

Tablo 2.6. IPI skoruna göre NHL hastalarının risk durumları

IPI skoru	IPI risk Grubu	5 yıllık sağkalım, yüzde	Tam yanıt oranı, yüzde
0-1	Düşük risk	73	87
2	Düşük-Orta risk	51	67
3	Orta-Yüksek risk	43	55
4-5	Yüksek risk	26	44

2.1.5.2. Revize IPI

CD20 pozitif DBBHL hastalarında rituksimabın kombinasyon tedavisine eklenmesi ile birlikte IPI'nın prognozu belirlemekte yetersiz kaldığı düşünülmeye başlandı. 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 IPI'ye göre daha kullanılabilir olduğu görüşü ortaya çıkmıştır (23). (Tablo 2,4) Bunun üzerine Revize IPI geliştirildi. Aynı 5 değişkeni içeren bu skorlama sistemi hastaları 3 gruba ayırmaktaydı. (Çok iyi, iyi, kötü risk)

Tablo 2.7. R-IPI skoruna göre NHL hastalarının risk durumları

R-IPI skoru	R-IPI risk grubu	4 yıllık toplam sağkalım(%)	4 yıllık hastalıksız sağkalım(%)
0	Çok iyi	94	94
1,2	İyi	80	79
3,4,5	Kötü	53	55

2.1.5.3 Diğer Prognostik Faktörler

DBBHL heterojen bir hastalık grubu olması nedeni ile prognozun belirlenmesinde daha çok genetik ve moleküler düzeyde olan değişikliklerin araştırılması devam etmektedir. Bu değişiklikler skrolama sistemlerinde yer bulamamakla birlikte prognoz üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir.

Hastalık moleküler düzeyde iki ana gruba bölünmüştür; GCB ve ABC. ABC alt tipi, GCB'ye göre daha agresif seyirlidir. Rituksimab'ın tedaviye eklenmesine rağmen kötü prognoz devam eden trizomi 3 ve INK4A/ARF delesyonu bu grupta daha çok saptanmaktadır. GCB alttipinde ise T (14;18) %30-40 civarında görülmekte ve iyi prognostik bir faktördür (24).

DBBHL'larda en sık görülen sitogenetik anomaliler onkogen BCL2, BCL6 ve MYC' i içermektedir. BCL2 DBBHL'ların daha çok GCB'lerde olmak üzere 1/3'ünde bulunmaktadır. Ancak prognoza olan etkisi hala tartışmalıdır (25,26). BCL6 daha çok ABC alt tipinde olmak üzere vakaların 1/3'ünde görülmekle birlikte tek başına prognostik önemi saptanamamıştır (27). MYC onkogeni vakaların %5-15'inde saptanmış olup özellikle doksorubisin içeren tedaviye direnç ile kötü prognoz göstergesi olarak saptanmıştır (28–30).

2.1.6 Tedavi

DBBHL; tedavisiz yaşam beklentisi aylar olmasına rağmen, antrasiklin bazlı kemoterapide bir anti CD20 kimerik monoklonal antikor olan rituksimab kombinasyonunun kullanımı ile oldukça yüksek sağkalıma sahiptir (31). CD 20; erişkin B hücre yüzeyinde bulunan bir proteindir. Hücrenin diferansiasyonundan görevli bu yüzey proteinine rituksimab spesifik olarak bağlanan bir antikordur. Siklofosamid, adriamisin, vincristin, metilprednisolon (CHOP)'nu içeren sistemik kemoterapilere eklenmesi sinerjik etkisi progresyonsuz sağkalımı arttırmaktadır (32,33). Altın standart DBBHL tedavisi olan rituksimab-siklofosamid, adriamisin, vincristin, metilprednisolon (R-CHOP) kombinasyonu hastalarda %70 üzerinde kür sağlanabildiğini göstermiştir (34).

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

önerilir (35,36). Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda rituksimab ile birlikte siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon (CEPP), etoposide, prednizolon, onkovin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin (EPOCH) veya siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) rejimleri düşünülebilir (37,38).

Tedavi süresince febril nötropeniden korunmak amacı ile granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımı önerilirken doz azaltımından mümkün olduğunca kaçınılması önerilmektedir (38).

2.1.6.1. Sınırlı Evre Hastalıkta Tedavi

Lugano sınıflamasına göre evre 1 ve evre 2 hastalık sınırlı evre hastalığa karşı gelmektedir. Bulky kitlesi olmayan sınırlı evre hastalığın temelini R-CHOP tedavisi oluşturmaktadır. Tedavi etkinlikleri eşit kabul edilen 3 kür R-CHOP + RT ile 6-8 kür R-CHOP arasında hasta bazlı seçim yapılması gerekmektedir (39). RT yan etkisini tolere etmekte zorlanabilecek, performans durumu iyi olan genç hastalar için 6-8 kür R-CHOP etkili tedavi seçeneğidir (40). İki-dört kür verilen tedavi sonrası ara değerlendirmede tam yanıt ulaşılan hastalarda tedavi 6 kür ile sonlandırılır, kısmi yanıt elde edilen hastalarda tedavi 8 küre tamamlanabilir (41,42).

Erken evre hastalıkta bulky kitlesi olması veya yüksek R-IPI olması durumunda ise ileri evre hastalık tedavi yaklaşımı uygulanmalı ve bulky kitle alanına radyoterapi (RT) mutlaka düşünülmelidir.

2.1.6.2. İleri Evre Hastalıkta Tedavi

Lugano evreleme sistemine göre; tek bir RT alanına sığmayan, evre 3-4 hastaları içeren ileri evre hastalık, tüm DBBHL hastalarının %75'ini oluşturmaktadır (43). Bu hastalarda sistemik kemoterapinin rituksimab ile kombinasyonunu içeren standart tedavi sonrası 3, 5 ve 10 yıllık sağkalımları sırası ile %70, %60 ve %45'e ulaşmaktadır.

Hastalarda tedavi seçiminin moleküler alttiplere göre yapılması önerilmektedir. DBBHL'nın yaklaşık %40 ını oluşturan GCB alttipi için temel tedavi önerisi 21 günde bir verilen 6-8 kür R-CHOP tedavisidir (44). Diğer tedavi

seçeneklerinin hiç birisi 21 günlük R-CHOP tedavisine üstünlük gösterememiş olup hasta bazlı seçim yapmak gerekmesi halinde DA-R-EPOCH, 14 günlük R-CHOP veya R-CEOP alternatif tedavi seenekleridi (45–48).

ABC veya GBC-dışı alt tip ise yaş ile birlite artış göstermekle birlikte tüm hasta grubunun yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. İleri evre ABC DBBHL'li hastalarda 21 günde bir verilen R-CHOP standart tedavisi ile beş yıllık PFS ve OS % 45 ve 50'dir (44). Bu grupta geç, performans durumu yüksek hastalar için özellikle hematolojik toksisitesi de göz önünde bulundurularak rituksimab, doksorubisin, vindesin, siklofosamid, bleomisin, prednizolon (R-ACVBP) kombinasyonu tercih edilebilir (49).

İleri yaş (> 60 yaş) hastalar için eşlik eden hastalıklar, tedavi toleransının az olması nedeni ile yetersiz tedavi almaları gibi nedenler ile geç hastalara kıyasla genellikle daha kötü bir prognoza sahiptir. Kapsamlı bir değerlendirme ile ileri yaş hastalarda eşlik eden hastalıkların ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesi tedavinin yönlendirilmesine yararlı olabilir (50,51). Bu hasta grubunda 21 günde bir 8 kr R-CHOP nerilmektedir. Tedaviye doz azaltılmadan başlanması, ilerleyen dönemde gerekli olması halinde doz azaltılması önerilmektedir (52).

2.1.6.3. Primer Dirençli veya Tekrarlayan Hastalıkta Tedavi

Ritüksimab kullanımı ile artan yanıt oranlarına rağmen bir grup hastada istenilen yanıt oranına ulaşılamadıdır. Birinci basamak tedavide rituksimab + antrasiklin bazlı kemoterapi tam doz alan ancak nüks eden veya tedavi yanıtısız olan hastalar için alternatif tedaviler mevcuttur. 2. Basamak tedavi için nakile uygun olmayan hasta grubuna kurtarma rejimi olarak ritüksimab ile kombine edilmiş platin tabanlı; ifosfamid, karboplatin, etoposit (ICE), etoposit, metil prednisolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (ESHAP), deksametazon, sisplatin, sitarabin (DHAP), gemsitabin, deksametazon, sisplatin (GDP) gibi protokoller uygulanır. Bu rejimlerin birbirlerine üstünlükleri hala tartışma konusudur (53–55).

Tam ya da kısmi yanıtı ulaşılan hastalarda yüksek doz kemoterapi ve sonrasında otolog kemik iliği nakli (KİT) uygulanır. Yüksek doz tedavi seçiminde

en sık kullanılan rejim Karmustin, etoposid , sitarabin ve melfalan (BEAM)“ dır (38).

2.1.6.4. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Yanıt değerlendirme yöntemleri; fizik muayene, ilgili laboratuvar testleri ve BT taraması ile Fluorodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak çekilen Pozitron Emisyon Tomografi (PET)’den oluşmaktadır.

R-CHOP tedavisinde ara değerlendirme genellikle 3 veya 4 kür kemoterapi sonrasında yapılmaktadır ve yeniden değerlendirme tedavi bitiminde tekrarlanmaktadır. Yanıt; komplet remisyon (CR), parsiyel remisyon (PR), stabil hastalık (SD) ve progresif hastalık (PD)’tan oluşan Uluslararası Çalışma Grubu yanıt kriterlerine göre değerlendirilmektedir (56).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümünde 1 Ekim 2007 ile 1 Aralık 2019 tarihleri arasında takip edilen ve kayıtlarına ulaşılabilen, 18 yaş üstü, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı 210 olgu taranmış ve verilerine ulaşılan 195 vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma dışı diğer Non Hodgkin Lenfoma tanılı olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Veriler; hasta dosyalarından, elektronik hastane veri tabanından, Hematoloji Bölümü Klinik kayıtlarından, hastane merkez laboratuvarı kayıtlarından, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı veri arşiv sisteminden, Ulusal Ölüm Bildirim Sistemi'nden yararlanılarak toplanılmıştır.

DBBHL tanısı alan hastaların; cinsiyeti, yaşı, ECOG performans skoru, tanı tarihi, bulky kitle varlığı, kemik iliği tutulumu, Ann Arbor evresi, B semptom varlığı, ektranodal alan varlığı, varsa ektranodal tutulu alan ve sayısı, serum LDH değeri, albumin değeri ve beta 2 mikroglobulin değeri, serum immünglobülin G (IgG) değeri kayıt altına alınmıştır.

Tanı sırasındaki verilerden R-IPI prognostik skoru hesaplanmış, uygulanan tedavi, birinci sıra tedaviye Uluslararası Çalışma Grubu yanıt kriterlerine göre elde edilen yanıt, relaps varlığı, relaps tarihi, son vizit tarihi ve son vizit durumları (remisyon, relaps, exitus) kaydedilmiştir.

Progresyonsuz sağkalım; tanı tarihinden, hastalık progresyonuna veya herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Genel sağkalım ise; tanı tarihinden, herhangi bir nedenden ölüm veya son vizit tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma; 04/03/2020 tarihli 245 karar numaralı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yapılmıştır (Ek-1).

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı (SPSS, Chicago Illionis, ABD). Hastaların genel özelliklerini belirlemek için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. SPSS istatistik paket programında; sayı, yüzde ve ortanca dağılımları hesaplandı, bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiler için ki-kare veya Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde ‘‘Kaplan-Meier’’ yöntemi, sağkalım eğrilerinin değerlendirilmesinde Roc analizi yapıldı. Roc eğrisi analizine göre sensitivite ve spesifite hesaplandı ve optimum kesme değerler belirlendi. $P<0,05$ olarak saptanan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar parametrenin özelliğine göre ortalama, ortanca (median) ve yüzde olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 195 hastanın klinik, laboratuvar ve demografik verileri Tablo 4.1’de verilmiştir. Hipogamaglobülinemi için tanı anı IgG düzeyleri 700mg/dL sınır alınarak 2 gruba ayrıldı. IgG>700mg/dL 160 kişi, IgG<700mg/dl 35 kişi olarak saptandı.

Tablo 4.1 Hasta Özellikleri

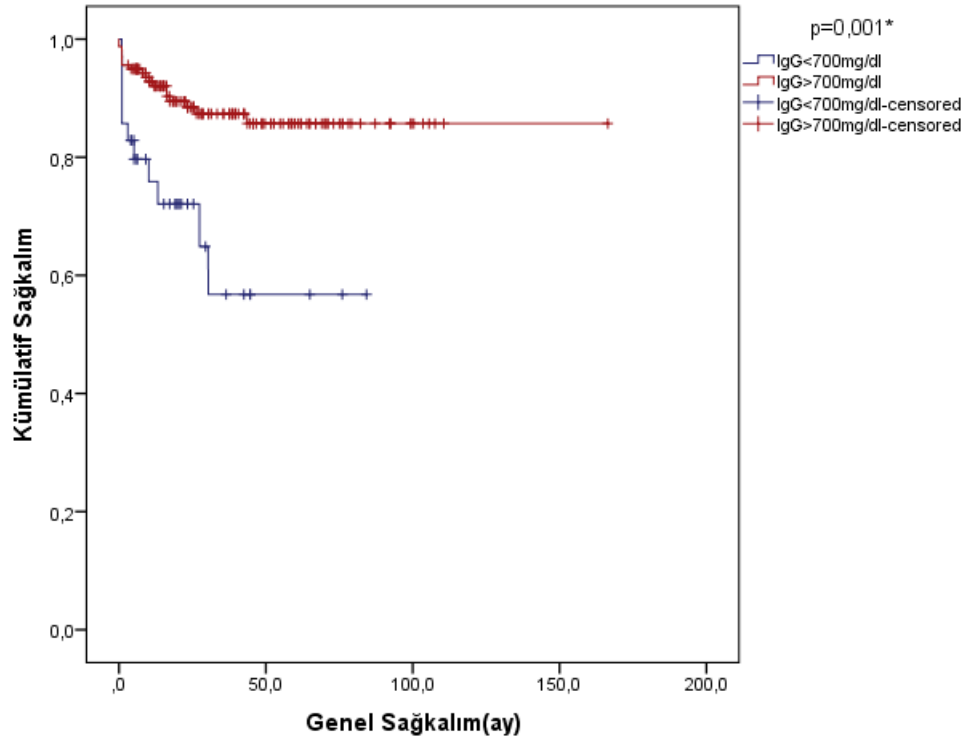
		IgG > 700mg/dL		IgG < 700mg/dL		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	
Cinsiyet Kadın Erkek		Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	0,715
		74	46	15	43	
		86	54	20	57	
Evre	Erken	68	43	11	31	0,582
	İleri	91	57	24	69	
R-IPI	Çok İyi	18	11	0	0	0,07
	İyi	77	48	16	46	
	Kötü	64	40	19	54	
ECOG	0-1	129	80	21	60	0,582
	2-4	31	20	14	40	
Kemik İliği	Yok	134	85	26	79	0,347
	Var	23	15	7	21	
Bulky	Yok	136	85	27	77	0,256
	Var	24	15	8	23	
B semtom	Yok	13	37	92	57	0,029
	Var	22	63	68	43	
Yaş		Ortanca (±ss)		Ortanca (±ss)		0,593
		58,4±13,4		58,6±16,4		
LDH		434±39		526±66		0,006
Beta-2 mikroglobülin		4±2,8		4,6±2,7		0,365
Albümin		3,8±0,6		3,3±0,7		0,303

Gruplar arasında demografik özellikler karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, evre, R-IPI skoru, ECOG performans skoru, kemik iliği tutulumu, bulky kitle varlığı ve beta-2 mikroglobülin arasında anlamlı farklılık bulunmadı. B semptomu varlığı hipogamaglobülinemi olan grupta anlamlı derecede fazla görülürken, LDH değeri de bu grupta anlamlı derecede yüksekti.

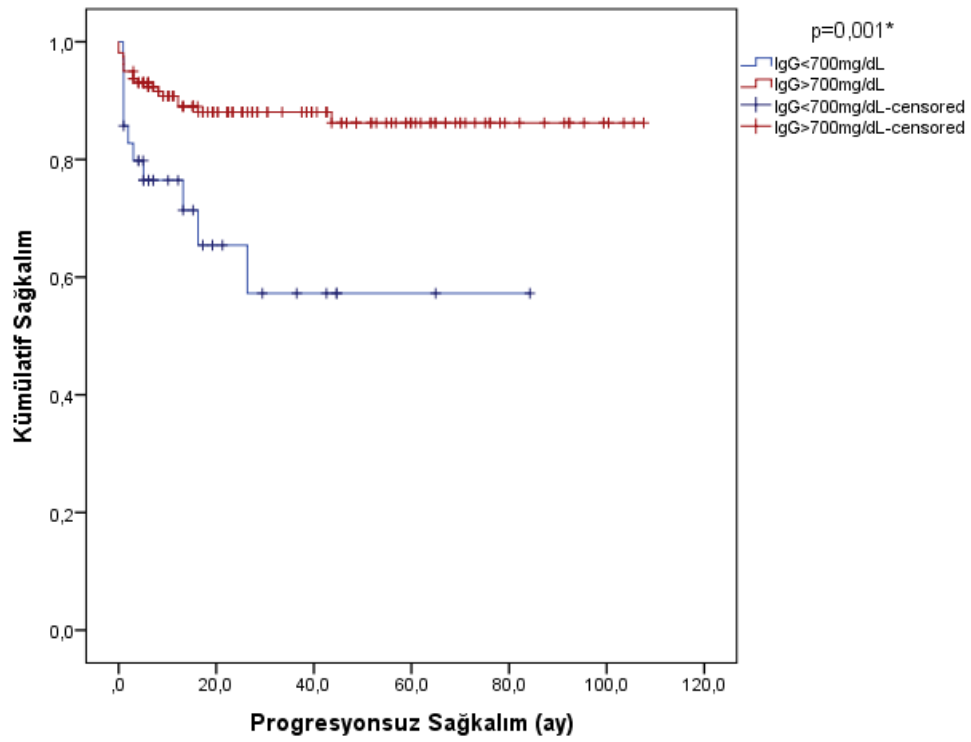
Ortanca takip süresi 32,8 ay (min:0 max:166) olarak bulundu. Takip süresince bakılan genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım verileri normal dağılımda olmaması nedeni ile bakılan modifiye ortanca değer sırası ile 23,4ay(min:0; max:166,4ay) ve 17,7ay(min:0, max:107,6ay) olarak bulundu. OS; IgG>700mg/dl ve IgG<700 mg/dL grubunda sırası ile 35,5±29,6ay ve 21,1±21,3 ay olarak bulundu(p:0,004). Her iki grupta B semptomu ve LDH homojen dağılmaması nedeni ile genel sağkalım üzerine yapılan çok değişken analizinde anlamlılık devam etmiştir (p:0,028). Progresyonsuz sağkalım ise her iki grupta sırası ile 31,5±28,7 ve 16,4±19,6 bulundu (p:0,001). (Tablo 4.2) Yine her iki grupta B semptomu ve LDH homojen dağılmaması nedeni ile progresyonsuz sağkalım üzerine yapılan çok değişken analizinde anlamlılık devam etmiştir (p:0.018)

Tablo 4.2. Hastaların Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

	IgG > 700mg/dL süre (ay)±ss	IgG < 700mg/dL süre (ay)±ss	p değeri
OS	35,5±29,6	21,1±21,3	0,004
PFS	31,5±28,7	16,4±19,6	0,001



Şekil 4.1 Genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.2 Progresyonsuz sağkalım eğrisi

Birinci sıra tedavi sonu yanıt değerlendirilmesinde IgG>700mg/dL grubunda 108(%68,4) hasta tam yanıtli, 29(%18,4) hasta kısmi yanıtli olarak bulunmuştur. 11(%7) hasta progrese olurken, 10(%6,3) hasta da hayatını kaybetmiştir. IgG<700mg/dl olan grupta ise hastaların 13(%43,3)'ü tam yanıtli, 7(%23,3)'si parsiyel yanıtli olarak bulunmuştur. 6(%20) hasta progrese olurken 4(%13,3) hasta hayatını kaybetmiştir.(Tablo 4.3)

Tablo 4.3 Birinci sıra tedavi sonu yanıt değerlendirilmesi*

	IgG < 700mg/dL		IgG > 700mg/dL	
	Sayı(n)	Yüzde (%)	Sayı(n)	Yüzde (%)
Tam Yanıtli	13	43,3	108	68,4
Kısmi Yanıtli	7	23,3	29	18,4
Progresif Hastalık	6	20	11	7
Exitus	4	13,3	10	6,3

*Altgrup hasta sayısı yetersiz olması nedeni ile istatistik olarak anlamlılık hesaplanamamıştır

Hastaların son kontrol değerlendirmelerinde IgG>700mg/dL grubunda ise 109(%68,6) hasta tam yanıtli olarak bulunmuştur. 18(%11,3) hasta hayatını kaybetmiştir. IgG<700mg/dl olan grupta hastaların 15(%42,9)'u tam yanıtli olarak bulunmuştur. 11(%31,4) hasta ise hayatını kaybetmiştir. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Son kontrol değerlendirmesi*

	IgG < 700mg/dL		IgG > 700mg/dL	
	Sayı(n)	Yüzde (%)	Sayı(n)	Yüzde (%)
Tedavi Devam Eden	2	5,7	0	0
Tam Yanıtli	15	42,9	109	68,6
Parsiyel Yanıtli	1	2,9	7	4,4
Stabil Hastalık	1	2,9	0	0
Relaps	5	14,3	25	15,7
Exitus	11	31,4	18	11,3

*Altgrup hasta sayısı yetersiz olması nedeni ile istatistik olarak anlamlılık hesaplanamamıştır

5.TARTIŞMA

B hücrelerinden köken alan DBBHL heterojen bir hastalık grubunu tanımlamaktadır. Tedaviye yön vermek amacı ile hastalığın sağkalım üzerine etkili olan prognostik faktörlerinin saptanması oldukça önemlidir. İlk aşamada kullanılmakta olan IPI veya R-IPI bu konuda yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle bu süreçte birçok fenotipik, biyokimyasal immünolojik veya genetik belirteç üzerine araştırma yapılmaya devam etmektedir.

İmmünglobulinler; glikoprotein yapısında , antijenik uyarım sonucu B-lenfositlerin değişimi ile oluşan plazma hücreleri tarafından sentezlenen ve bu antijenlerin belirli epitopları ile özgül reaksiyona giren moleküllerdir. İmmünglobülinler içerisinde dolaşımda en sık bulunan bu grubun %75'ini oluşturan IgG'dir (57). Başlıca fonksiyonu opsonizasyon olmakla birlikte plasentayı geçebilen tek immünglobülin alt tipidir. Edinilmiş humoral bağışıklığın temel elemanlarından birisidir.

Hematolojik maligniteler içerisinde; B lenfositleri, T lenfositleri ve NK hücrelerini etkileyen bir lenfoproliferatif hastalık olan Kronik Lenfositler Lösemi'de (KLL) tanı anında hipogamaglobülinemi %20-70'e varan oranlarda saptanmaktadır (58-64). Artmış enfeksiyon riski ile ilişkili olan bu durum artmış mortalite ile de ilişkili bulunmuştur (65).

Andersen ve arkadaşları tarafından 183 KLL hastası üzerinde yapılan çalışmada tanı anında hipogamaglobülinemisi olan hastalarda toplam sağkalım ve tedavisiz sağkalımın hipogamaglobülinemi olmayan gruba göre anlamlı oranda azaldığı bildirilmiştir. Bu sadece enfeksiyon nedeni değil tüm ölüm nedenlerinde artmış risk ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Azalmış immünglobülin seviyesi bağımsız negatif prognostik değer olarak değerlendirilmiştir. (66).

Parikh ve arkadaşları tarafından 1485 KLL hastası üzerinde yapılan çalışmada tanı anında hipogamaglobülinemi olan grupta tedavisiz sağkalım süresi daha uzun olmasına rağmen yapılan çok değişkenli analizlerde genel sağkalım üzerine etkisiz olduğu bulunmuştur (61).

Svenson ve arkadaşları tarafından 111 KLL hastası üzerinde yapılan çalışmada hastaların %52,3'ünde tanı anında hipogamaglobülinemi saptanmıştır.

Ancak bu hasta grubunda hipogamaglobülinemi olmayan hasta grubuna göre enfeksiyon riskinde veya sepsiste artmış risk saptanmamıştır.

Literatürde KLL ve hipogamaglobülinemi sağkalım ilişkisi üzerine bir çok çalışma mevcut iken NHL ve hipogamaglobülinemi ilişkisi üzerine yeterli çalışma mevcut değildir. Daha çok yavaş seyirli NHL'ların tedavisinde ritüksimabın kullanılmaya başlanması sonrası gelişen sekonder hipogamaglobulinemi ve enfeksiyon ilişkisi bir çok kez saptanmış olmasına rağmen tanı anında mevcut olan hipogammaglobulinemi sağkalım ilişkisi üzerinde hiç durulmamıştır.

Casulo ve arkadaşlarının 65'i DBBHL olmak üzere 179 NHL tanılı hastayı içeren ve ritüksimab tedavisi sonrası artmış enfeksiyon riski üzerine olan çalışmasında DBBHL tanılı hastaların %15,3'ünde başlangıçta hipogamaglobülinemi saptanmıştır. Ritüksimab bazlı tedavi sonrası ise başlangıç IgG düzeyleri normal olan %38,54 hastada sekonder hipogamaglobülinemi geliştiği bulunmuştur. Artan nötropenik olmayan enfeksiyon riski nedeni ile %6,6 hastaya IVIG verilmesi gerekmiştir. Ancak sağkalım üzerine etkisi çalışılmamıştır (67).

Filanovsky ve arkadaşları tarafından 136 tane ritüksimab tedavisi almış lenfoma hastası üzerinde yaptığı çalışmada ritüksimab tedavisinin uzamış hipogamaglobülinemi; bu oluşan hipogamaglobülineminin artmış enfeksiyon riski ve enfeksiyon ilişkili mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (68).

Biz bu çalışmamızda tanı anında IgG düzeyleri düşük olan hastalarda düşük olmayanlara oranla genel sağkalımın daha kötü olduğunu gözlemledik. Ancak sağkalım üzerine olan bu fark hipogamaglobülinemi kolunda olan tümör biyolojisi farklılığından ve buna bağlı tedavi gecikmesinden veya artmış enfeksiyon oranından kaynaklanabilmektedir.

Özellikle hipogamaglobülinemi kolunda alt grup analizi için hasta sayısı az olması nedeni ile tedavi yanıt değerlendirmeleri için yeterli veri elde edilememiştir. Daha büyük ölçekli bir çalışmada sayısal olan üstünlük istatistiksel olarak da anlamlılık kazanabilecektir.

Çalışmamızın kısıtlılığı ise retrospektif olması, tek merkezli olması ve hasta sayısı az olmasıdır. Hastalar tanı anında sık enfeksiyon geçirme öyküsü olmaması nedeni ile primer immünyetmezlikler açısından değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak hipogamaglobülinemi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı öngörmeye bir prognostik gösterge olabilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda tanı anında saptanan hipogamaglobülineminin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine olan etkisi araştırmayı planladık.

Sonuç olarak tanı anında hipogamaglobülinemisi olan grupta istatistiksel olarak azalmış genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım saptadık.

Hipogamaglobülinemi ve sağkalım ilişkisinin daha iyi değerlendirilmesi için klinik, moleküler, immunohistokimyasal ve sitogenetik parametrelerin dahil edildiği prospektif, randomize, çok merkezli karşılaştırma çalışmalarına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



7. ÖZET

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Olgularında Hipogammaglobülinemi ve Sağkalım İlişkisi

NHL; en sık görülen hematolojik malignite olup, en sık görülen alt tipi DBBHL'dır. NHL'ların yaklaşık 1/3'lük bölümünü oluşturan DBBHL oldukça heterojen bir hastalıktır. Bu nedenle hastalıkla ilgili prognostik göstergelerin saptanması tedaviye yön vermek amacı ile önemli bir aşamayı oluşturmaktadır. Literatürde de bu yönde klinik, genetik, immünohistokimyasal çalışmalar mevcut.

1990'lı yıllarda sistemik kemoterapiyi içeren tedavisine bir CD20 monoklonal antikor olan ritüksimab kullanımının eklenmesi ile birlikte tedavi yanıtlarında büyük bir ilerleme kaydedildi. Ancak CD20+ B hücrelerini hedef alan bu tedavi ile tedavi sonrası dönemde hipogammaglobülinemi gelişimi ve buna bağlı enfeksiyon riskinde artış bir çok çalışma ile kanıtlandı. Ancak ne tanı anında, ne de tedavi sonrası gelişen hipogammaglobülinemi ile sağkalım arasında ilişki üzerine çalışma yapılmamıştı.

DBBHL tanılı 195 vakanın dahil edildiği çalışmamızda tanı anında hipogammaglobülinemi olan hastaların sağkalımını saptamayı hedefledik. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, tanı tarihleri, laboratuvar değerleri, tanı anı IgG değerleri, hastalık evreleri, ve tedavi yanıtları kaydedildi.

Ortanca takip süresi 32,8 ay (min:0 max:166) olarak bulundu. Hastalar arasında demografik özellikler B semptomu dışında benzer olarak dağılmıştı. Tanı anı IgG düzeylerine göre vakalar 2 gruba ayrıldı. Hipogammaglobülinemi kolunda hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım IgG normal olan gruba göre belirgin azalmış olarak bulundu. Her iki grupta B semptomu ve LDH homojen dağılmaması nedeni ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine yapılan çok değişken analizinde anlamlılık devam etmiştir. Hipogammaglobülinemi negatif prognostik faktör olarak değerlendirildi. Tedavi yanıtları altgrup hasta sayılarının yetersiz olması nedeni ile anlamlı sonuçlandırılmadı.

Hipogammaglobülinemi ve sağkalım ilişkisi için daha geniş vaka sayılarını içeren klinik, immunohistokimyasal, sitogenetik ve moleküler parametrelerin

dahil edildiği prospektif, randomize, çok merkezli karşılaştırma çalışmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipogamaglobulinemi, prognostik faktör, DBBHL



8.ABSTRACT

Relationship Between Hypogammaglobulinemia and Survival in Diffuse Large B Cell Lymphoma Cases

NHL is the most common hematological malignancy and its most common subtype is DLBCL. DLBCL, which makes up approximately 1/3 of the NHLs, is a highly heterogeneous disease. For this reason, determining the prognostic indicators related to the disease constitutes an important step to guide the treatment. In the literature; there are clinical, genetic and immunohistochemical studies in this direction.

With the addition of the use of a CD20 monoclonal antibody, rituximab, to its treatment involving systemic chemotherapy in the 1990s, there was a great improvement in treatment responses. However, with this treatment targeting CD20 + B cells, the development of hypogammaglobulinemia in the post-treatment period and an increased risk of infection associated with this have been proven by many studies. However, there has been no study on the relationship between hypogammaglobulinemia that developed at the time of diagnosis or after treatment and survival.

In our study, which included 195 cases with DLBCL, we aimed to determine the survival of patients with hypogammaglobulinemia at the time of diagnosis. Patient files were scanned retrospectively. Demographic data, diagnosis dates, laboratory values, IgG values at the time of diagnosis, disease stages, and treatment responses were recorded.

The median follow-up time was 32.8 months (min: 0 max: 166). The demographic characteristics of the patients were homogeneously distributed except serum LDH level and B symptom. The cases were divided into two groups according to the IgG levels at the time of diagnosis. Both overall survival and disease-free survival in the hypogammaglobulinemia arm were significantly reduced compared to the group without hypogammaglobulinemia. Significant differences in OS and PFS continued in the analyzes performed to remove the effect of serum LDH level and B symptom not homogeneously distributed among

the groups. Treatment responses could not be concluded significantly due to insufficient number of subgroup patients.

Consequently, Prospective, randomized, multicenter comparison studies involving clinical, immunohistochemical, cytogenetic and molecular parameters are required for hypogammaglobulinemia to be a prognostic indicator in predicting overall survival and progression-free survival.

Key Words: hypogammaglobulinemia, prognostic indicator, DLBCL



9. KAYNAKÇA

1. Iqbal J, Joshi S, Patel KN, Javed SI, Kucuk C, Aabida A, et al. Clinical implication of genome-wide profiling in diffuse large B-cell lymphoma and other subtypes of B-cell lymphoma. *Indian J Cancer*. 2007;44(2):72-86.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006; 107(1): 265–276.
3. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*. 2011; 117(11):2530-40.
4. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, Lazarus HM, Bolwell BJ, Freytes CO, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: A report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):406-13
5. Rappaport H. Discussion on: The Pathology and Nomenclature of Hodgkin's Disease. *Cancer Res*. 1966;
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84 (5): 1361–1392.
7. Hossfeld DK. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann Oncol*. 2002.
8. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. İçinde: *CRC Desk Reference for Hematology*. 2007.
9. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127 (20): 2375–2390.
10. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic

- subtype: Results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010; 116 (19): 3724–3734.
11. Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, Naukkarinen A, Brincker H, Olsen J, et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. *İçinde: Annals of Oncology*. 1997 ;8 Suppl 2:49-54.
 12. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Li X, et al. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Oct;14(10):2402-6.
 13. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 2010.
 14. Stevenson F, Sahota S, Zhu D, Ottensmeier C, Chapman C, Oscier D, et al. Insight into the origin and clonal history of B-cell tumors as revealed by analysis of Immunoglobulin variable region genes. *Immunological Reviews*. 1998. 162(1):247 - 259 .
 15. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004; **23**: 6524–6534.
 16. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment. *İçinde: Mayo Clinic Proceedings*. 2005; 80: 1087-1097.
 17. Caimi PF, Hill BT, Hsi ED, Smith MR. Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. *Blood Reviews*. 2016; 30(6):477-491.
 18. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1977 Sep;61(6):1023-7.
 19. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. 1990 Feb;17(1):43-50.
 20. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20; 32(27): 3048–3058.
 21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response

- assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68.
22. Ar MC. Lenfomalara Genel Bakış. *Türk Hematoloji Derneği, HematoLog* 2013.
 23. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-61.
 24. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2008; 359(22):2313-23.
 25. Iqbal J, Meyer PN, Smith LM, Johnson NA, Vose JM, Greiner TC, et al. BCL2 predicts survival in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like therapy and rituximab. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(24):7785-95.
 26. Petrella T, Copie-Bergman C, Brière J, Delarue R, Jardin F, Ruminy P, et al. BCL2 expression but not MYC and BCL2 coexpression predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma independently of cell of origin in the phase 3 LNH03-6B trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(5):1042-1049.
 27. Shustik J, Han G, Farinha P, Johnson NA, Neriah S Ben, Connors JM, et al. Correlations between BCL6 rearrangement and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP or R-CHOP. *Haematologica*. 2010; 95(1):96-101.
 28. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009; 114(17):3533-7.
 29. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol*. 2010; 28(20):3360-5.

30. Valera A, López-Guillermo A, Cardesa-Salzmänn T, Climent F, González-Barca E, Mercadal S, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Haematologica*. 2013; 98(10):1554-62.
31. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2004; 2004 (1): 221–236.
32. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: Ways to improve rituximab efficacy. *Blood*. 2004; 104(9):2635-42.
33. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. Chop chemotherapy plus rituximab compared with chop alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346:235-242.
34. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008; 9(2):105-16.
35. Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, et al. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53(1):43-9.
36. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):460-468
37. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1990; 76 (7): 1293–1298.
38. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018: Lenfoma

Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018: 43-48.

39. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol*. 2008; 26(14):2258-63.
40. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011; 12(11):1013-22.
41. Miller TP. The limits of limited stage lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22(15):2982-2986
42. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, Puvvada SD, Persky D, Friedberg JW, et al. Continued Risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Final and long-term analysis of southwest oncology group study S8736. *J Clin Oncol*. 2016; 34(25):2997-3004.
43. Lichtman MA. The Non-Hodgkin Lymphomas. *Williams Hematology*, 7th ed. 2005;1407– 1459.
44. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26):2848-56.
45. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the Phase III intergroup trial alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-1799
46. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-

- Hodgkin lymphoma: A phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013; 381(9880):1817-26.
47. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(6):525-33.
 48. Economopoulos T, Psyrri A, Dimopoulos MA, Kalogera-Fountzila A, Pavlidis N, Tsatalas C, et al. CEOP-21 versus CEOP-14 chemotherapy with or without rituximab for the first-line treatment of patients with aggressive lymphomas: Results of the HE22A99 trial of the hellenic cooperative oncology group. *Cancer J*. 2007; 13(5):327-34.
 49. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9806):1858-67
 50. Nabhan C, Smith SM, Helenowski I, Ramsdale E, Parsons B, Karmali R, et al. Analysis of very elderly (≥ 80 years) non-hodgkin lymphoma: Impact of functional status and co-morbidities on outcome. *Br J Haematol*. 2012; 156(2):196-204.
 51. Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, Borlenghi E, Drera M, Rossi G. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer*. 2009; 115(19):4547-53.
 52. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(21):4302-11.
 53. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010; 28(27):4184-90.
 54. Elstrom RL, Martin P, Rua SH, Shore TB, Furman RR, Ruan J, et al.

- Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity. *American Journal of Hematology*. 2012. 87(4):433-5.
55. Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving Outcomes for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *CA Cancer J Clin*. 2010; 60(6):393-408.
 56. Evans L. S. and Hancock B.W. Non-Hodgkin Lymphoma. *Lancet* (2003);362:139-146
 57. Waldmann TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. *Progress in Allergy*. 1969.
 58. Svensson T, Höglund M, Cherif H. Clinical significance of serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Scand J Infect Dis*. 2013; 45(7):537-42.
 59. Ben-Bassat I, Many A, Modan M, Peretz C, Ramot B. Serum immunoglobulins in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med Sci*. 1979; 61(2):279-83.
 60. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: A multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood*. 1987; 69(3):929-36.
 61. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer*. 2015; 121(17):2883-91
 62. Itala M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 1992; 48(5):266-70.
 63. Francis S, Karanth M, Pratt G, Starczynski J, Hooper L, Fegan C, et al. The effect of immunoglobulin VH gene mutation status and other prognostic factors on the incidence of major infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2006; 107(5):1023-33.
 64. Davey FR, Kurec AS, Tomar RH, Smith JR. Serum immunoglobulins and lymphocyte subsets in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol*. 1987; 87(1):60–65.

65. Chronic CG for the S of I in, Leukaemia L. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1988.
66. Andersen MA, Vojdeman FJ, Andersen MK, Brown P de N, Geisler CH, Weis Bjerrum O, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia is a predictor of early death. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(7):1592-9.
67. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2013; 13(2): 106–111.
68. Filanovsky K, B. Miller E, Sigler E, Berrebi A, Shvidel L. Incidence of Profound Hypogammaglobulinemia and Infection Rate in Lymphoma Patients Following the Combination of Chemotherapy and Rituximab. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2016; 11(2):228-35.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2020

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNYANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ozan SALIM	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Olgularında Hipogammaglobülinemi ve Sağkalım İlişkisi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:KAEK- 245	Tarih: 04.03.2020
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

ASLINA AYKIRI
İmza ve Mühür
Saklı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr. Arda FASATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr. Gülşün Özge BAYSAL
Üye

Prof.Dr. Bilge KARSLI
Üye

Prof.Dr. Oğuz DURSUN
Üye (İzinli)

Prof.Dr. Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr. Banu NUR
Üye

Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye