



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

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
OLGULARINDA PROGNOSTİK MODELLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru AYKIN

Antalya, 2019



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

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA PROGNOSTİK MODELLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru AYKIN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ozan SALİM

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU'na, tez çalışmamın her aşamasında yardımını esirgemeyen değerli hocam Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ozan SALİM'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tıp eğitimim ve İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimde katkısı bulunan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin değerli öğretim üyelerine sonsuz minnetlerimi sunarım.

Çalışmamızın istatistik aşamasında emeği olan Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi öğretim üyesi Sayın Doç.Dr. Tayfur TOPTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecinde beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma bana kattıkları için teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her döneminde sonsuz sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve ablama teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
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. Klinik Özellikleri	6
2.1.4. Evreleme	6
2.1.5. Prognostik Modeller	8
2.1.5.1. Standart IPI	8
2.1.5.2. Revize (R) IPI	8
2.1.5.3. NCCN-IPI	9
2.1.6. Tedavi	16
2.1.6.1. Tedavi öncesi değerlendirme	16
2.1.6.2. Sınırlı evre hastalıkta tedavi	17
2.1.6.3. İleri evre hastalıkta tedavi	17
2.1.6.4. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	18
3. MATERYAL VE METOD	19
3.1. Çalışmanın Tasarımı	19
3.2. Etik Kurul Onayı	20
3.3. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	32

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	35
7. ÖZET	36
8. ABSTRACT	38
9. KAYNAKLAR	40
10. EKLER	50
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	50



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABC	Aktive B Hücre (Activated B Cell)
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz (Anaplastic Lymphoma Kinase)
CD	Yüzey Farklılaşma Antijenleri (Cluster of Differentiation)
CR	Komplet Remisyon (Complete Remission)
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
EBV	Epstein Barr Virüs
ECOG-PS	Doğu Onkoloji Grubu Performans Durumu (Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status)
FDG-PET/BT	Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
GCB	Germinal Merkez B Hücre (Germinal Center B Cell)
GELA	Yetişkin Lenfoma Çalışma Grubu (The Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte)
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HHV-8	Human Herpes Virus -8
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
IPI	Uluslararası Prognoz Skalası (International Prognostic Index)
IWF	Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Formulation)
LDH	Laktat dehidrogenaz
MInT	Mabtera Uluslararası Denemesi (The MabThera International Trial)
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)

NHL	Non- Hodgkin Lenfoma
NK	Doğal öldürücü (Natural Killer)
PD	Progresif Hastalık (Progressive Disease)
PR	Parsiyel Remisyon (Partial Remission)
R-ACVBP	Rituksimab, Doksorubisin, Siklofosfamid, Vindesin, Bleomisin, Prednizon
R-CHOP	Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
REAL Classification	Revize Avrupa Amerika Lenfoma (Revised European American Lymphoma) Sınıflandırması
R-EPOCH	Rituksimab, Etoposid, Prednizon, Vinkristin, Siklofosfamid, Doksorubisin
RT	Radyoterapi
SD	Stabil Hastalık (Stable Disease)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Şimdiye kadar kullanılmış Lenfoma Sınıflandırmaları	3
2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve Yüksek Grade B Hücreli Lenfoma (2008 ve Revize 2016 WHO Sınıflandırması)	5
2.3. Primer Nodal Lenfomalar için Revize Evreleme Sistemi (Lugano Sınıflandırması)	7
2.4. DBBHL’da Prognostik İndeksler	9
2.5. Britanya Kolombiya’sında R-CHOP ile tedavi edilen 365 hastadaki IPI’ye göre sonuçlar	10
2.6. IPI ve NCCN-IPI’ye göre Kaplan Meier Progresyonsuz Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım Tahminleri	11
4.1. Orijinal IPI ve doğrulama kohortlarındaki hasta özellikleri	22
4.2. Orijinal R-IPI ve doğrulama kohortlarındaki hasta özellikleri	25
4.3. Orijinal NCCN-IPI ve doğrulama kohortlarındaki hasta özellikleri	28
4.4. Prognostik skora sistemlerinin 18 aylık progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım hesaplamalarında ayırıştırıcı yeterliliği	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Orijinal IPI kohortunun progresyonsuz sağ kalım eğrisi	13
2.2. Orijinal IPI kohortunun genel sağ kalım eğrisi	13
2.3. Orijinal R-IPI kohortunun progresyonsuz sağ kalım eğrisi	14
2.4. Orijinal R-IPI kohortunun genel sağ kalım eğrisi	14
2.5. Orijinal NCCN-IPI kohortunun progresyonsuz sağ kalım eğrisi	15
2.6. Orijinal NCCN-IPI kohortunun genel sağ kalım eğrisi	15
4.1. Doğrulama kohortunun IPI skoruna göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi	23
4.2. Doğrulama kohortunun IPI skoruna göre genel sağ kalım eğrisi	24
4.3. Doğrulama kohortunun R-IPI skoruna göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi	26
4.4. Doğrulama kohortunun R-IPI skoruna göre genel sağ kalım eğrisi	27
4.5. Doğrulama kohortunun NCCN-IPI skoruna göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi	29
4.6. Doğrulama kohortunun NCCN-IPI skoruna göre genel sağ kalım eğrisi	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL); en sık görülen hematolojik malignite olmakla birlikte, en sık görülen alt tipi Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)'dır. DBBHL; batı ülkelerindeki tüm NHL'ların %31'ini oluşturmaktadır (1).

DBBHL'nın görülme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Ortanca tanı yaşı; altıncı ve yedinci dekad arasındadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir.

Klinik olarak çoğu hasta; hızlı büyüyen tümör kitlesi içeren bir veya daha fazla lenf nodu veya ektranodal alan tutulumu ile başvurmaktadır. Tanı; eksizyonel biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi ile konmaktadır. DBBHL; veziküler nükleus, belirgin nükleol ve bazofilik sitoplazmalı yüksek proliferasyon oranına sahip büyük lenfoid hücrelerden oluşmaktadır. İmmünohistokimyasal incelemede; CD45 ile birlikte CD19, CD20, CD22 ve CD79a gibi hücre yüzey antijeni saptanmaktadır. Ayrıca, BCL-2, BCL-6, CD5, CD10 ve MUM1/IRF4 pozitifliği de bulunabilmektedir. Gen ekspresyon profili methodunu ilk kez uygulayan Alizadeh ve arkadaşları; olguları %40-50 oranında Germinal Merkez B Hücreli (Germinal Center B Cell like - GCB), %50-60 oranında Aktive B Hücreli (Activated B Cell like - ABC) ve %10-15 oranında sınıflandırılmayan Tip 3 DBBHL grubuna ayırmışlardır (2). GCB profili taşıyan DBBHL tanılı olgular, ABC profili taşıyan olgulardan daha iyi prognoza sahiptir (3, 4).

Evrelemede ise primer nodal lenfomalar için Ann Arbor Evreleme Sistemi'nin Lugano Modifikasyonu kullanılmaktadır.

DBBHL'da prognostik faktörler; başta hasta ile ilgili (yaş, performans durumu), tümörün kendisi (evre, tümör yükü, proliferasyon indeksi, ektranodal tutulum) ve saldırganlık göstergeleri (serum LDH, beta-2 mikroglobulin düzeyi, proliferasyon indeksi) gibi çoklu parametre ile ilişkilendirilmiştir.

Beş faktörden (yaş, performans durumu [Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status - ECOG-PS], serum LDH düzeyi, ektranodal alan sayısı, hastalık evresi) oluşan Uluslararası Prognoz Skalası (International Prognostic Index - IPI); DBBHL'lı hastaların prognozlarını tahmin etmek için 20

yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Bu skorlama sisteminde hastalar 4 prognostik gruba ayrılmaktadır. Kemoimmunoterapi uygulanması ile iyileşen sonuçlar ve Rituksimab döneminde daha ileri analizlerin ardından geliştirilen Revize IPI (Revised International Prognostic Index) skorlama sisteminde yine aynı 5 faktör kullanılarak hastalar 3 risk grubuna ayrılmaktadır (6). Son zamanlarda Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) tarafından geliştirilen NCCN-IPI'de ise: beş faktörden; yaş ve LDH, alt gruplara ayrılarak, ektranodal alanlar, spesifik bölge tutulumuna (kemik iliği, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi) göre puanlandırılmıştır. Hastalar bu skorlama sisteminde maksimum 8 puan almakta olup, 4 alt gruba ayrılmaktadır (7).

IPI düşük risk grubunda 4 yıllık genel sağ kalım oranı %82 iken; IPI yüksek risk grubunda 4 yıllık genel sağ kalım oranı %59'dur (6).

Literatürde; R-IPI ve NCCN-IPI'nin, DBBHL olgularında progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından standart IPI skorlama sistemine göre, daha yararlı oldukları yönünde çalışmalar bulunmaktadır (6, 8).

Geriye dönük bu araştırmada; merkezimizde takip edilen hastalarda prognostik modellerin sağ kalım açısından karşılaştırılmasını hedefledik.

1.2. Amaç

İleri yaş hastalığı olmasına rağmen, son dönemde artan tedavi seçenekleri ile birlikte DBBHL prognozu ve tedavi yönetiminde kullanılan prognostik modellerin klinik önemi artmıştır.

Literatürde; prognozun belirlenmesi ve tedavi yönetiminin planlanmasında kullanılan prognostik modeller (IPI, R-IPI ve NCCN-IPI) arasında yapılmış sınırlı sayıda karşılaştırma çalışması vardır.

Bu araştırmada; mevcut 3 farklı prognostik modelin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından karşılaştırılmasını hedefledik. Ayrıca 3 farklı prognostik modelin hastalarımızı prognostik olarak farklı gruplara ayırma gücünün karşılaştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

NHL; B lenfosit, T lenfosit ve doğal öldürücü lenfosit kaynaklı lenfoproliferatif hastalıklar grubudur.

Lenfoma sınıflaması günümüze kadar çoklu kez değişmiştir.

Tablo 2.1. Şimdiye kadar kullanılmış Lenfoma Sınıflandırmaları

Rappaport ve ark. Sınıflaması (1956)
Kiel Sınıflaması (1974)
Uluslararası Çalışma Formülü (International Working Formulation – IWF) (1982)
Revize Avrupa Amerika Lenfoma (Revised European American Lymphoma – REAL) Sınıflaması (1994)
Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization – WHO) Sınıflaması (2001)
Revize WHO Sınıflaması (2008)
Revize WHO Sınıflaması (2016)

İlk olarak 1956’da Rappaport ve ark (9); tümör hücrelerinin büyüme paterni (nodüler ya da diffüz), boyut ve şekline göre lenfoma sınıflandırması önermiştir (10). Bu sınıflama farklı tip lenfositlerin (B, T, Nk) keşfine kadar yaygın olarak kullanılabilmiştir. Lenfomaları histolojik özelliklerine göre; düşük ve yüksek dereceli olarak ayıran Kiel sınıflandırması ise; yeni tanımlamada ilk ve en önemlisi olmuştur (11-13). Bu sınıflama Avrupa’da yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak klinik çalışmalarda farklı sınıflandırma sistemlerinin kullanımı, sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmıştır. Dolayısıyla; lenfomaların sınıflandırılmasını standardize etmek için Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Formulation) geliştirilmiştir.

Uluslararası Çalışma Grubu lenfomaları morfolojilerine göre; düşük, orta ve yüksek grade şeklinde 3 major gruba sınıflandırmıştır (14). Bu sınıflandırma DBBHL’yı orta ve yüksek grade grup şeklinde bölmektedir. Ancak bu sınıflandırma immünofenotiplemeyi içermediğinden, kategoriler üretilebilir olamamıştır (15).

1994'te Ulusal Lenfoma Çalışma Grubu; lenfomaları; hücre orijini (B, T ya da Nk), morfoloji, immünofenotip, genetik ve klinik özelliklerini içerecek şekilde Revize Avrupa Amerika Lenfoma (Revised European American Lymphoma - REAL) sınıflandırmasını geliştirmiştir (16).

2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization - WHO); hematopoetik ve lenfoid malignite sınıflandırmasını yenilemiştir (17, 18). REAL/WHO sınıflaması, Uluslararası Çalışma Grubu'nda tanımlanmamış birçok başlığı da içermektedir (17, 18). WHO sınıflaması, son 10 yılda tanımlanan yeni hastalıklar ve alt türleri eklemek üzere, Eylül 2008'de güncellenmiştir.

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

DBBHL; en az 2 küçük lenfosit büyüklüğünde çekirdeğe sahip, doku makrofajlarından büyük hücrelerden oluşan heterojen bir malignite grubu olarak tanımlanır. DBBHL sınıflamasından Tablo 2.2'de bahsedilmiştir.

Tablo 2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve Yüksek Grade B Hücreli Lenfoma (2008 ve Revize 2016 WHO Sınıflandırması) (1, 19)

2008 WHO Sınıflandırması	2016 Revize WHO Sınıflandırması
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Sınıflandırılmayan	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Sınıflandırılmayan - Germinal B hücreli tipi - Aktive B hücreli tipi
T hücre/ Histiositik Zengin Büyük B Hücreli Lenfoma	T hücre/ Histiositik Zengin Büyük B Hücreli Lenfoma
Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması	Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması
Primer Kutanöz DBBHL, bacak tipi	Primer Kutanöz DBBHL, bacak tipi
Yaşlılarda EBV pozitif DBBHL	EBV pozitif DBBHL, Sınıflandırılmayan EBV pozitif mukokutanöz ülser
Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL	Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL
Lenfomatoid granüloatozis	Lenfomatoid granüloatozis
Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma	Primer Mediastinal Büyük B Hücreli Lenfoma
İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma	İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma
ALK pozitif Büyük B Hücreli Lenfoma	ALK pozitif Büyük B Hücreli Lenfoma
Plazmoblastik Lenfoma	Plazmoblastik Lenfoma
Primer Efüzyon Lenfoması	Primer Efüzyon Lenfoması
HHV-8 ilişkili Multisentrik Castleman Hastalığı'ndan gelişen Büyük B Hücreli Lenfoma	HHV-8 pozitif DBBHL, Sınıflandırılmayan
Burkit Lenfoma	Burkit Lenfoma 11q aberasyonu içeren Burkit benzeri lenfoma
DBBHL ile Burkit Lenfoma özellikleri gösteren Sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma	- MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 yeniden düzenlemesi içeren yüksek grade B hücreli lenfoma - Yüksek grade B hücreli lenfoma, Sınıflandırılmayan

2.1.2. Epidemiyoloji

DBBHL en sık görülen lenfomadır ve dünyada tüm NHL'ların yaklaşık %25-35'ini oluşturur (20-22). Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de DBBHL insidansı yılda yaklaşık 100.000'de 7 vakadır (20,23). Avrupa'da ise insidans yılda 100.000'de 4.92 vakadır (24). İnsidansı etnik kökene göre değişmektedir, Kafkasyalı Amerikalılar; Siyahlar, Asyalılar, Amerikan Kızılderilileri ve Alaska yerlilerine göre daha yüksek orana sahiptirler (20, 23, 25). Danimarka'da ise insidansı yılda 100.000'de 3 vakadır (26). DBBHL, NHL'ların yaklaşık %40'ını oluşturduğu Orta ve Güney Amerika'da NHL'nın daha sık görülen bir alt tipi olarak görülmektedir (27).

Çoğu diğer NHL'da olduğu gibi, yaklaşık %55'lik oran ile erkeklerde daha fazla görülmektedir (20). İnsidansı yaşla birlikte artar, tanı anında ortanca yaş

64'tür ancak Siyahlarda, Kafkasyalı Amerikalılara göre daha erken yaşta görülmektedir (28).

2.1.3. Klinik Özellikleri

DBBHL'lı hastalar tipik olarak genellikle boyunda veya abdomende yerleşen, hızla büyüyen, semptomatik bir kitle ile başvururlar.

Sistemik B semptomları (ateş, kilo kaybı [son 6 ayda ağırlığının %10'u], gece terlemesi); hastaların yaklaşık %30'unda, serum LDH düzeyi ise yarısından fazlasında yüksek görülmektedir (29, 30).

Hastaların yaklaşık %60'ı ileri evre DBBHL (evre III-IV hastalık) ile başvururken, %40'ı lokalize hastalığa (evre I-II hastalık) sahiptir (29, 30). Kemik iliği tutulumu olguların %30'unda saptanmaktadır (31).

Olguların %40'ında hastalık, ektranodal ekstrapredüller dokuda ortaya çıkmaktadır (26). Primer ektranodal hastalığın en sık görüldüğü yer; mide/gastrointestinal sistemdir, ancak hastalık testis, kemik, tiroid, tükürük bezleri, tonsil, deri, karaciğer, meme, adrenal bez, böbrek, nazal kavite, oküler adneks, paranasal sinüsler, uterus serviks, vajina ve santral sinir sistemi gibi hemen hemen her dokuda ortaya çıkabilir (32-55).

2.1.4. Evreleme

Lugano Sınıflandırması; NHL hastaları için kullanılan mevcut evreleme sistemidir. Lugano Sınıflandırması, 1974 yılında Hodgkin Lenfoma için geliştirilmiş ve 1988'de modifiye edilen Ann Arbor Evreleme Sistemi'ne dayanmaktadır (56, 57). Bu evreleme sisteminde; tümör alanlarının sayısı (nodal veya ektranodal) ve bunların lokalizasyonları baz alınmaktadır.

Tablo 2.3. Primer Nodal Lenfomalar için Revize Evreleme Sistemi (Lugano Sınıflandırması) (58, 59)

Evre	Tutulum	Ekstranodal (E) 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 + Kitlesel 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 ekstranodal tutulum durumunda 'E' terimi kullanılmaktadır, kapsamlı ekstranodal 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 (59, 60). Bununla birlikte; sırasıyla Foliküler Lenfoma ve DBBHL’da 6 cm ve 6 ile 10 cm değerleri kullanılmıştır.

2.1.5. Prognostik Modeller

DBBHL oldukça heterojen bir neoplazidir ve hastalar değişken bir klinik seyre ve prognoza sahiptirler. Bu sebeple; standart tedaviden fayda görebilecek hastalar ile daha agresif tedavi gerektiren hasta grubunu ayırt etmek üzere prognostik modeller geliştirilmiştir.

2.1.5.1. Standart IPI

1994 yılında DBBHL tanılı hastalarda risk sınıflaması için IPI geliştirilmiştir (5). IPI; her biri bir puan olan beş değişken içermektedir: Yaş (>60), ECOG-PS (0-1’e karşı 2-4), serum LDH düzeyi (normal değer üstü), ektranodal alan sayısı (0-1’e karşı 2 ve üzeri), evre (1-2’e karşı 3-4).

IPI skoru, hastaları dört gruba ayırmaktadır: düşük risk (0 veya 1 puan), düşük-orta risk (2 puan), yüksek-orta risk (3 puan), yüksek risk (4 veya 5 puan).

2.1.5.2. Revize (R) IPI

IPI uzun yıllardır kullanılmaktadır ancak bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Rituksimab’ın kullanımı ile birlikte DBBHL’lı hastaların sonuçları büyük ölçüde iyileştiğinden, IPI’nin sınıflandırma gücü azalmıştır. Bu nedenle IPI için revizyonlar önerilmiştir. Rituksimab sonrası dönemde Revize IPI geliştirilmiştir (6).

R-IPI; IPI’de olduğu gibi her biri bir puan olan beş değişken içermektedir: yaş (>60), ECOG-PS (0-1’e karşı 2-4), serum LDH düzeyi (normal değer üstü), ektranodal alan sayısı (0-1’e karşı 2 ve üzeri), evre (1-2’e karşı 3-4).

R-IPI skoru, hastaları üç gruba ayırmaktadır: çok iyi risk (0 puan), iyi risk (1 veya 2 puan), kötü risk (3-5 puan).

2.1.5.3. NCCN-IPI

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN); kemoimmünoterapi alan DBBHL'lı hastalarda risk değerlendirmesi için, IPI'nin geliştirilmesini önermiştir. NCCN-IPI'de: yaş; 3 alt gruba, LDH; 2 alt gruba, ektranodal alanlar; spesifik bölge tutulumuna (kemik iliği, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi) göre puanlandırılmıştır. Hastalar bu skorlama sisteminde maksimum 8 puan almaktadır (7).

NCCN-IPI skoru, hastaları dört gruba ayırmaktadır: düşük risk (0 veya 1 puan), düşük-orta risk (2 veya 3 puan), yüksek-orta risk (4 veya 5 puan), yüksek risk (6-8 puan).

Tablo 2.4. DBBHL'da Prognostik İndeksler (5, 6, 7, 61)

	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
Yaş	>60	>60	>40-≤60 (1) >60-≤75 (2) >75 (3)
ECOG PS	≥2	≥2	≥2
LDH	>Normalin üst limiti	>Normalin üst limiti	>(1-3) x Normalin üst limiti (1) >3 x Normalin üst limiti (2)
Ekstranodal Alan Sayısı	>1 alan	>1 alan	Spesifik alanlar *
Ann Arbor Evresi	3 veya 4	3 veya 4	3 veya 4

* Kemik İliği, Akciğer, Karaciğer/Gastrointestinal Sistem ve Santral Sinir Sistemi

Literatürde prognostik modellerin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Laurie H. Sehn ve arkadaşları tarafından 2007’de yayımlanan, standart IPI ile R-IPI arasındaki karşılaştırma çalışmasına ait veriler Tablo 2.5’te sunulmuştur (6).

Tablo 2.5. Britanya Kolombiya’sında R-CHOP ile tedavi edilen 365 hastadaki IPI’ye göre sonuçlar

Risk Grupları	Skor	Hasta Yüzdesi	4 Yıllık Progresyonsuz Sağ Kalım Yüzdesi	4 Yıllık Genel Sağ Kalım Yüzdesi
Standart IPI	IPI Skoru			
Düşük	0, 1	28	85	82
Düşük- Orta	2	27	80	81
Yüksek- Orta	3	21	57	49
Yüksek	4, 5	24	51	59
Revize IPI	R-IPI Skoru			
Çok iyi	0	10	94	94
İyi	1, 2	45	80	79
Kötü	3, 4, 5	45	53	55

R-CHOP: Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon

Progresyonsuz sağ kalım açısından bakıldığında Standart IPI’ye göre, düşük risk, düşük-orta risk, yüksek-orta risk ve yüksek risk gruplarının 4 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla; %85, 80, 57, 51 olarak saptanmıştır. R-IPI’ye göre ise; çok iyi, iyi ve kötü risk gruplarının 4 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla; %94, 80 ve 53 saptanmıştır.

Genel sağ kalım açısından bakıldığında Standart IPI’ye göre, düşük risk, düşük-orta risk, yüksek-orta risk ve yüksek risk gruplarının 4 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla; %82, 81, 49, 59 olarak saptanmıştır. R-IPI’ye göre ise; çok iyi, iyi ve kötü risk gruplarının 4 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla; %94, 79 ve 55 saptanmıştır.

Çalışmanın IPI ve R-IPI kollarında sağ kalım oranı %50'nin altında risk grubu saptanmamıştır. R-CHOP tedavi dönemi ile R-IPI'nin; tedavi planlaması ve klinik çalışma yorumlamasında daha yararlı bir prognostik indeks olduğu bulunmuştur.

E. Öztürk ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayınlanan, IPI ile NCCN-IPI arasındaki karşılaştırma çalışmasına ait veriler Tablo 2.6'da sunulmuştur (8).

Tablo 2.6. IPI ve NCCN-IPI'ye göre Kaplan Meier Progresyonsuz Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım Tahminleri

	5 Yıllık Progresyonsuz Sağ Kalım Oranı	%95 Güven Aralığı
IPI		
Düşük	85	0.7781-0.9091
Düşük- Orta	72	0.5953-0.8136
Yüksek- Orta	52	0.3642-0.6645
Yüksek	46	0.3026-0.6132
NCCN-IPI		
Düşük	90	0.8134-0.9544
Düşük- Orta	74	0.6489-0.8214
Yüksek- Orta	54	0.4241-0.6569
Yüksek	38	0.1756-0.6004
	5 Yıllık Genel Sağ Kalım Oranı	%95 Güven Aralığı
IPI		
Düşük	91	0.8434-0.9498
Düşük- Orta	82	0.7088-0.8967
Yüksek- Orta	67	0.5335-0.7857
Yüksek	44	0.2728-0.6017
NCCN-IPI		
Düşük	91	0.8289-0.9631
Düşük- Orta	86	0.7802-0.9157
Yüksek- Orta	64	0.5289-0.7400
Yüksek	29	0.0694-0.5673

Progresyonsuz sağ kalım açısından bakıldığında Standart IPI'ye göre, düşük risk, düşük-orta risk, yüksek-orta risk ve yüksek risk gruplarının 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla; %85, 72, 52, 46 olarak saptanmıştır. NCCN-IPI'ye göre ise; düşük risk, düşük-orta risk, yüksek-orta risk ve yüksek risk gruplarının 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla; %90, 74, 54, 38 saptanmıştır.

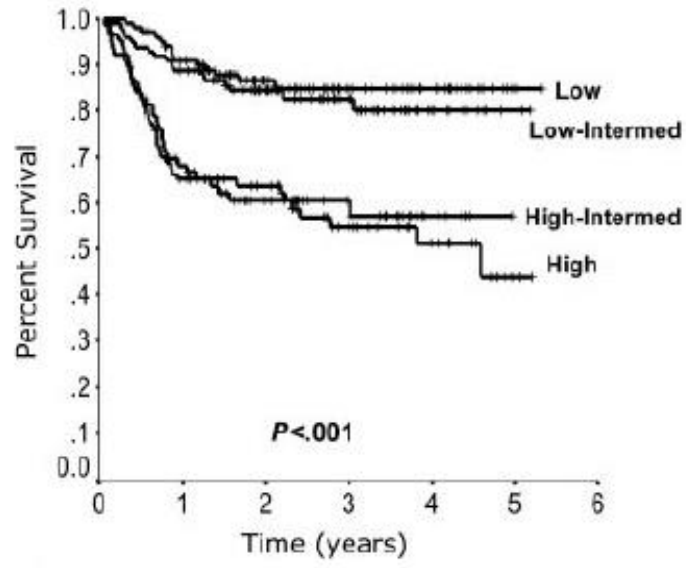
Genel sağ kalım açısından bakıldığında Standart IPI'ye göre, düşük risk, düşük-orta risk, yüksek-orta risk ve yüksek risk gruplarının 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla; %91, 82, 67, 44 olarak saptanmıştır. NCCN-IPI'ye göre ise; düşük risk, düşük-orta risk, yüksek-orta risk ve yüksek risk gruplarının 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla; %91, 86, 64, 29 saptanmıştır.

Çalışmada, IPI ve NCCN-IPI düşük risk gruplarının sağ kalım oranları benzer saptanırken; yüksek risk gruplarının genel sağ kalım tanımında NCCN-IPI'nin daha iyi olduğu saptanmıştır.

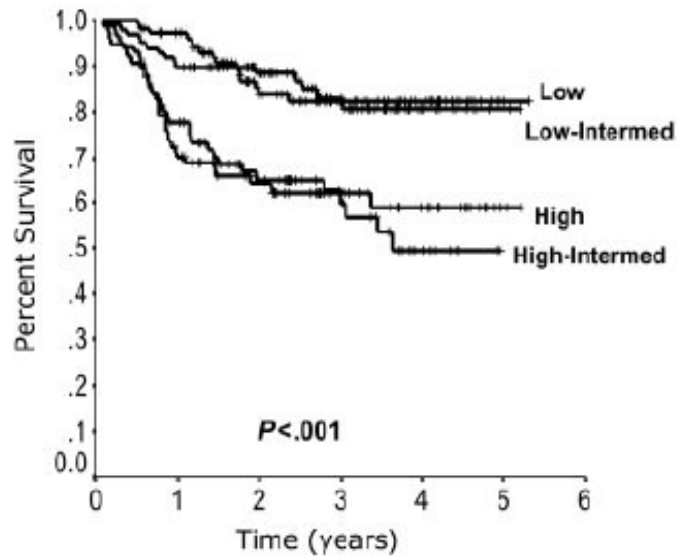
3273 olguyu kapsayan orijinal IPI kohortunun progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım eğrileri Şekil 2.1 ve Şekil 2.2'de gösterilmiştir.

365 olguyu kapsayan orijinal R-IPI kohortunun progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım eğrileri Şekil 2.3 ve Şekil 2.4'te gösterilmiştir.

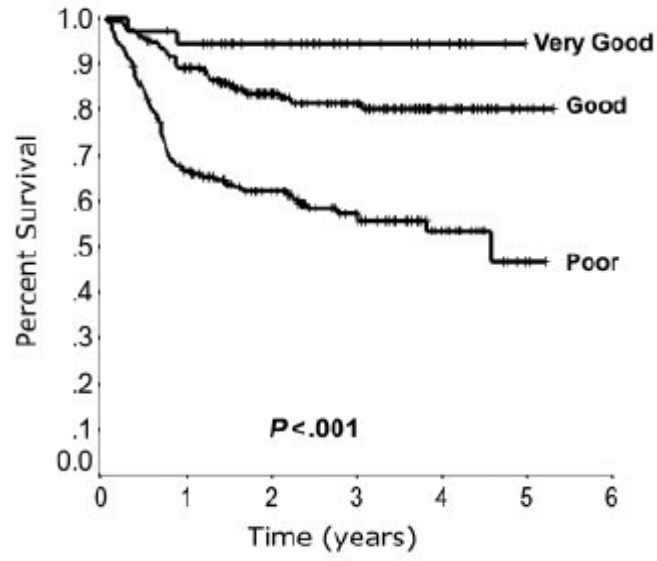
1650 olguyu kapsayan orijinal NCCN-IPI kohortunun progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım eğrileri Şekil 2.5 ve Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



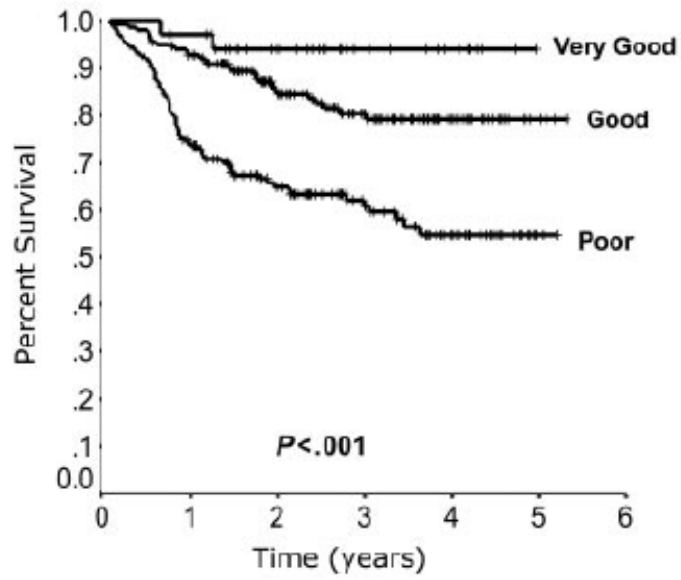
Şekil 2.1. Orijinal IPI kohortunun progresyonsuz sağ kalım eğrisi (6)



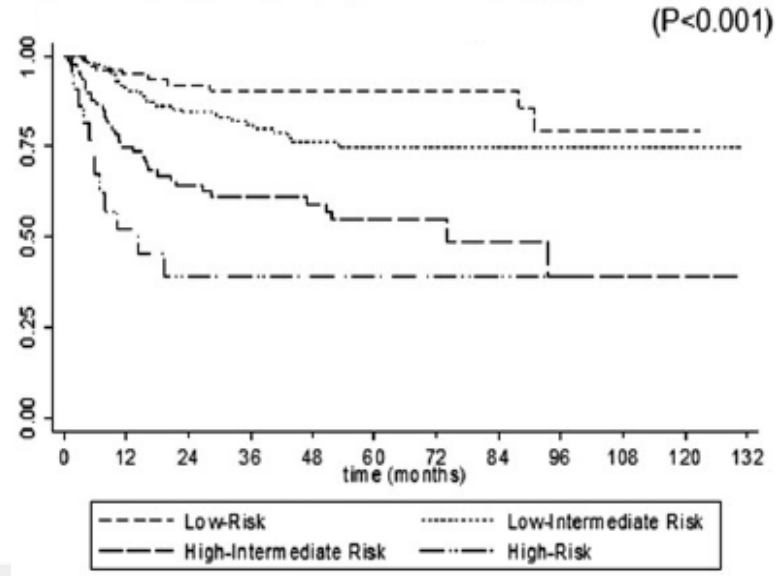
Şekil 2.2. Orijinal IPI kohortunun genel sağ kalım eğrisi (6)



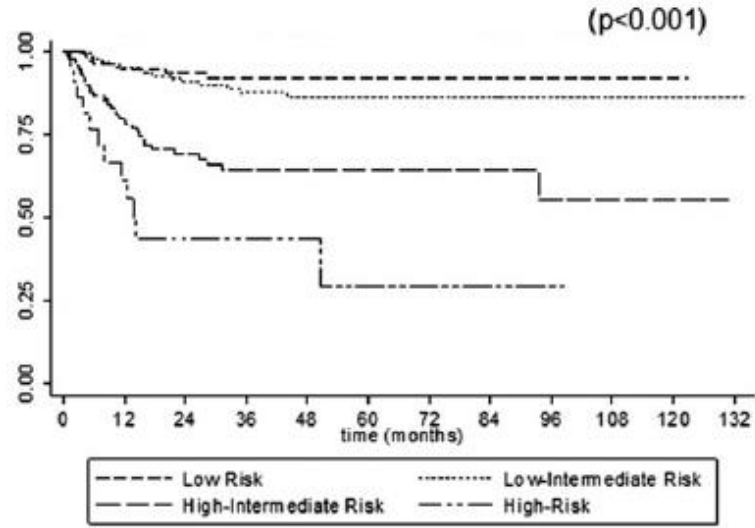
Şekil 2.3. Orijinal R-IPI kohortunun progresyonsuz sağ kalım eğrisi (6)



Şekil 2.4. Orijinal R-IPI kohortunun genel sağ kalım eğrisi (6)



Şekil 2.5. Orijinal NCCN-IPI kohortunun progresyonsuz sağ kalım eğrisi (8)



Şekil 2.6. Orijinal NCCN-IPI kohortunun genel sağ kalım eğrisi (8)

2.1.6. Tedavi

DBBHL tedavi edilmediğinde, sağ kalımı aylar ile ölçülebilen agresif bir malignitedir (62-64). Anti CD-20 monoklonal antikoru olan Rituksimab'ın 10 yıl önce B hücreli lenfoma tedavisinde kullanımı ile birlikte, progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalımda anlamlı iyileşme saptanmıştır (65-67).

2.1.6.1. Tedavi öncesi değerlendirme

DBBHL'lı hastaların başlangıç değerlendirmesinde; tedavi ve genel prognozu etkileyen tümör ve konak ilişkili faktörler öncelikle belirlenmelidir. Tümör ilişkili faktörler; tümörün biyolojik karakteri ve hastalığın evresini kapsamaktadır. Konak ilişkili faktörler ise; yaş, ECOG-PS, komorbidite ve organ fonksiyonlarını kapsamaktadır. Tüm hastaların B semptom varlığı ve performans durumunu sorgulayan ayrıntılı öyküleri alınmalı ve lenf düğümleri, Waldeyer halkası, karaciğer ve dalağı içeren tam fizik muayeneleri yapılmalıdır (68). Santral Sinir Sistemi'ne relaps riski nedeni ile sinüs muayenesi, kadınlarda meme ve erkeklerde testis muayenesi yapılmış olmalıdır.

Laboratuvar çalışmaları; tam kan sayımı, prognostik amaçlı kullanılan serum LDH değeri, tedavi seçimi ve doz belirlemede kullanılan renal ve hepatik fonksiyon testleri ile İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), Hepatit B Virüsü (HBV) ve Hepatit C Virüsü (HCV) kapsayan serolojik testleri içermelidir. Tümör Lizis Sendromu'nu öngörmek için bakılan ürik asit düzeyi ile prognostik belirteç olan beta-2 mikroglobulin ölçümü de faydalı görülmektedir.

Antrasiklin türevi kemoterapi planlanan hastaların kardiyak açıdan ekokardiyografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tedavi öncesi değerlendirmede hasta ve konak ilişkili faktörler kullanılarak; IPI, R-IPI ve NCCN-IPI hesaplanmaktadır.

Evrelemede sıklıkla FDG PET/BT kullanılmaktadır. Çoğu çalışma; FDG PET/BT'nin, kontrastlı BT'ye göre daha yüksek sensitivite ve negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir (69-73). Hastalığın sınırlı veya ileri evresine göre tedavi planı yapılmaktadır.

2.1.6.2. Sınırlı evre hastalıkta tedavi

Bulky kitlesi olmayan, sınırlı evre DBBHL'daki ek radyoterapinin yararı tam olarak tanımlanmamakla birlikte, kısaltılmış 3 veya 4 kür R-CHOP kemoterapisi ve ardından tutulu alan radyoterapisi erken evre hastalığı olan hastalar için standart bir tedavi olmayı sürdürmektedir. Bulky kitlesi veya ektranodal hastalığı olmayan, radyoterapinin tercih edilemediği hasta grubunda ise tek başına 6 kür R-CHOP kemoterapisi kabul edilebilir bir seçenek olmaktadır. Karar genellikle hastaların R-CHOP tolerasyonu, yanıtı ve ilgili radyasyon alanı dikkate alınarak klinisyen tarafından verilir. Birden fazla risk faktörü veya Bulky kitle içeren evre 2 hastalığı olanlarda; tedavi rejimi ileri evre hastalığın tedavi standartlarını içermeli, Bulky kitle veya ektranodal alanlara radyoterapi eklenmelidir (74, 75).

2.1.6.3. İleri evre hastalıkta tedavi

GELA; 60 yaş üstü, ileri evre 399 DBBHL hastasında, 8 kür R-CHOP ile CHOP kemoterapisini karşılaştıran bir faz 3 çalışması gerçekleştirmiştir. R-CHOP kemoterapisinin, CHOP'a göre daha iyi yanıt oranı, progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım oranı ile sonuçlandığı bulunmuştur (66). MINT çalışması ile genç hastalarda da R-CHOP'ın yararlı olduğu kanıtlanmıştır (76). 60 yaşa kadar olan evre 2-4 hastalar ile Bulky kitlesi olan evre 1 hastalar; 6 kür R-CHOP veya CHOP kollarına randomize edilmiş olup radyoterapi; Bulky kitlesi veya ektranodal alan tutulumu olanlara verilmiştir. 3 yıllık olaysız sağ kalım ve genel sağ kalım oranları R-CHOP lehine sonuçlanmıştır.

IPI skoru 1 olan 18 ile 59 yaş arası DBBHL tanılı hastalarda GELA tarafından yürütülen faz 3 çalışmada; R-ACVBP (Rituksimab, Doksorubisin, Siklofosfamid, Vindesin, Bleomisin, Prednizon)'nin 3 yıllık olaysız sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalımda R-CHOP'a göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Ancak R-ACVBP'nin yüksek oranda hematolojik toksisiteye sahip olmasından dolayı, bu yoğun rejimin daha genç DBBHL hastalarında kullanılması gerektiği düşünülmüştür (77, 78).

R-EPOCH (Rituksimab, Etoposid, Prednizon, Vinkristin, Siklofosfamid, Doksorubisin) rejimi; Burkitt lenfoma, MYC pozitif DBBHL ve Primer mediastinal B hücreli lenfoma gibi B hücre malignitelerinin faz 2 çalışmalarında yer almıştır (79-81). R-EPOCH'un yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi ve düşük-orta IPI skoru olan DBBHL hastalarında birinci basamak tedavi rejimi olarak R-CHOP'a üstün olabileceği gösterilmiştir (82).

İleri evre hastalığı olan DBBHL olgularında büyük oranda kabul gören öneri 2-4 kür R-CHOP rejimi ardından ara değerlendirme yapılmasıdır. Ara değerlendirmede yanıtı olan olgularda tedavinin 6-8 küre tamamlanması önerilmektedir. Tedavi sonu yanıt değerlendirmede tam yanıt sağlanırsa takip edilebileceği veya tanıda Bulky kitle varsa veya izole iskelet tutulumu varsa RT eklenebileceği önerilmektedir.

Beş yıl boyunca üç-altı ayda bir, ardından yılda bir veya klinik endikasyon varlığında laboratuvar/görüntüleme ile kontrol önerilmektedir.

2-4 kür R-CHOP rejimi ardından ara değerlendirmede yanıtı olmayan veya progresif hastalığı olanlarda nakile uygun ise; ikinci sıra kemoterapi ardından yanıtı göre olog nakil, eğer nakile uygun değilse; ikinci sıra kemoterapi, palyatif RT veya destek tedavi planlanabileceği önerilmektedir.

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 (83).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümünde 1 Ocak 2007 ile 31 Mart 2017 tarihleri arasında takip edilen ve kayıtlarına ulaşılabilen, 18 yaş üstü, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı 167 olgu 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 kayıt altına alınmıştır.

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

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

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma; 26.04.2017 tarihli 249 karar numaralı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yapılmıştır (Ek-1).

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilks testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student'in t testi, normal dağılım göstermeyenler Wilcoxon işaretli sıralar testi ile, kategorik değişkenler uygunluk durumuna göre Yates düzeltmeli ki-kare, kıkare veya Fisher kesinlik testi ile karşılaştırıldı.

Progresyonsuz sağ kalım süresi, tanı anından progresyona, herhangi bir sebepten ölüme veya son poliklinik kontrolüne kadar geçen süre; genel sağ kalım süresi ise herhangi bir sebepten ölüm veya son poliklinik kontrolüne kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Sağ kalım süreleri log-sıra testi ile karşılaştırıldı.

Farklı evreleme sistemlerinin hastaları prognostik olarak farklı gruplara ayırma gücü, eğri altında kalan alan hesaplamalarına benzer bir değerlendirme olan c-indeks (konkordans indeksi) ile hesaplandı. C-indeksi 0.5'ten küçük ise öngördürücü skarlama sisteminin ayırım gücünün düşük, 0.7 ise iyi, 0.8 ise güçlü, 1.0 ise mükemmel olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Analizler R ve Stata istatistik yazılımları kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

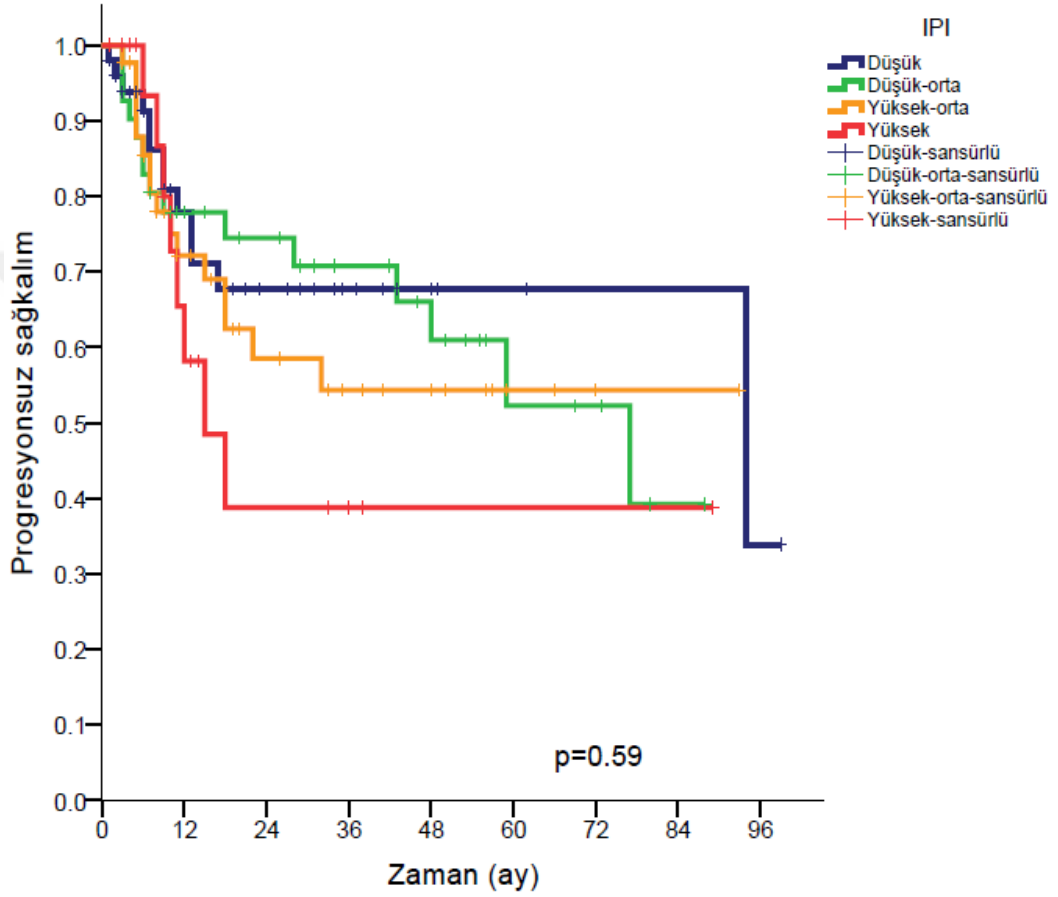
Orijinal IPI ve doğrulama kohortundaki hasta özellikleri, IPI bileşenleri ve sonlanım noktaları Tablo 4.1’de sunulmuştur. Grupların cinsiyet açısından homojen dağılım göstermediği görülmüştür. Orijinal IPI kohortunun %37’si erkek iken, doğrulama kohortunda bu oran %54.6 saptandı. Benzer şekilde IPI bileşenleri de homojen dağılım göstermemiş ve yaş, LDH, ektranodal tutulum ve evre iki grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur.

Orijinal IPI kohortunda ortalama takip süresi 54 ay iken, doğrulama kohortunda 17 ay olarak saptandı. IPI skoruna göre düşük, düşük-orta, yüksek-orta ve yüksek risk gruplarının dağılımı benzerdi. IPI risk gruplarının 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları benzer bulunurken, genel sağ kalımın doğrulama kohortunda daha uzun olduğu görüldü.

Tablo 4.1. Orijinal IPI ve doğrulama kohortlarındaki hasta özellikleri

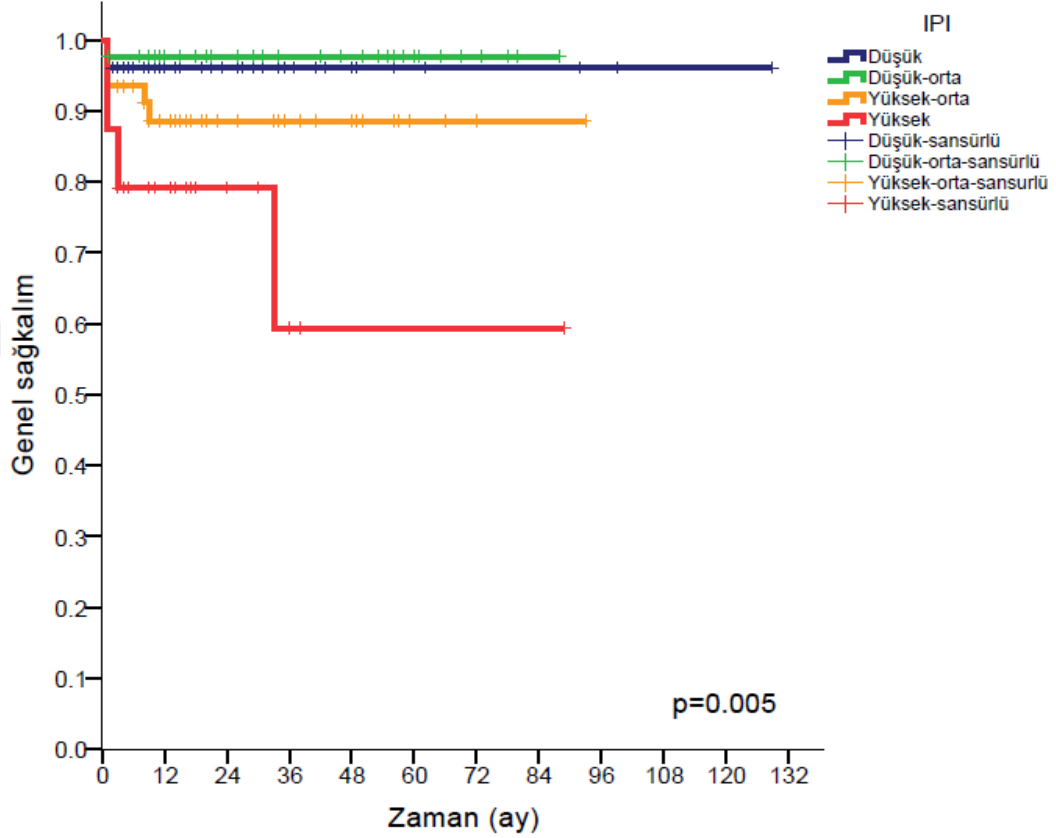
Değişkenler	Orijinal IPI kohortu	Doğrulama kohortu	P
N	3273	167	-
Erkek cinsiyet, n (%)	2049 (37)	90 (54.5)	0.02
IPI bileşenleri			
Yaş>60, n (%)	1340 (41)	81 (48.5)	0.053
ECOG PS≥2, n (%)	614 (18)	34 (20.4)	0.61
Yüksek LDH, n (%)	1320 (40)	119 (71.3)	<0.001
Ekstranodal tutulum>1, n (%)	974 (30)	30 (18.1)	0.001
Evre III/IV hastalık, n (%)	2152 (66)	96 (58.2)	0.03
Sonlanımlar			
Takip süresi, ortalama (aralık), ay	54 (36-belirtilmemiş)	17 (1-129)	-
IPI skoru, %			0.36
Düşük	35	31.5	
Düşük-orta	27	26.1	
Yüksek-orta	22	27.9	
Yüksek	16	14.5	
Progresyonsuz Sağ Kalım, 2-y, %			
Düşük	79	67.8	-
Düşük-orta	66	74.5	-
Yüksek-orta	59	58.5	-
Yüksek	58	38.8	
Genel Sağ Kalım, 2-y, %			
Düşük	84	96.1	-
Düşük-orta	66	97.7	-
Yüksek-orta	54	88.5	-
Yüksek	34	79.2	

Doğrulama kohortunun IPI skoruna göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi Şekil 4.1’de sunulmuştur. Progresyonsuz sağ kalım açısından IPI’nin; risk gruplarını birbirinden ayırt edebilme gücü istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.59$).



Şekil 4.1. Doğrulama kohortunun IPI skoruna göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi

Doğrulama kohortunun IPI skoruna göre genel sağ kalım eğrisi Şekil 4.2’de sunulmuştur. Genel sağ kalım açısından ise IPI’nin; risk gruplarını birbirinden ayırt edebilme gücü istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.005$).



Şekil 4.2. Doğrulama kohortunun IPI skoruna göre genel sağ kalım eğrisi

Orijinal R-IPI ve doğrulama kohortundaki hasta özellikleri, R-IPI bileşenleri ve sonlanım noktaları Tablo 4.2’de sunulmuştur. Grupların R-IPI bileşenleri açısından homojen dağılım göstermediği görülmüştür. ECOG PS, LDH, ektranodal tutulum iki kohort arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur.

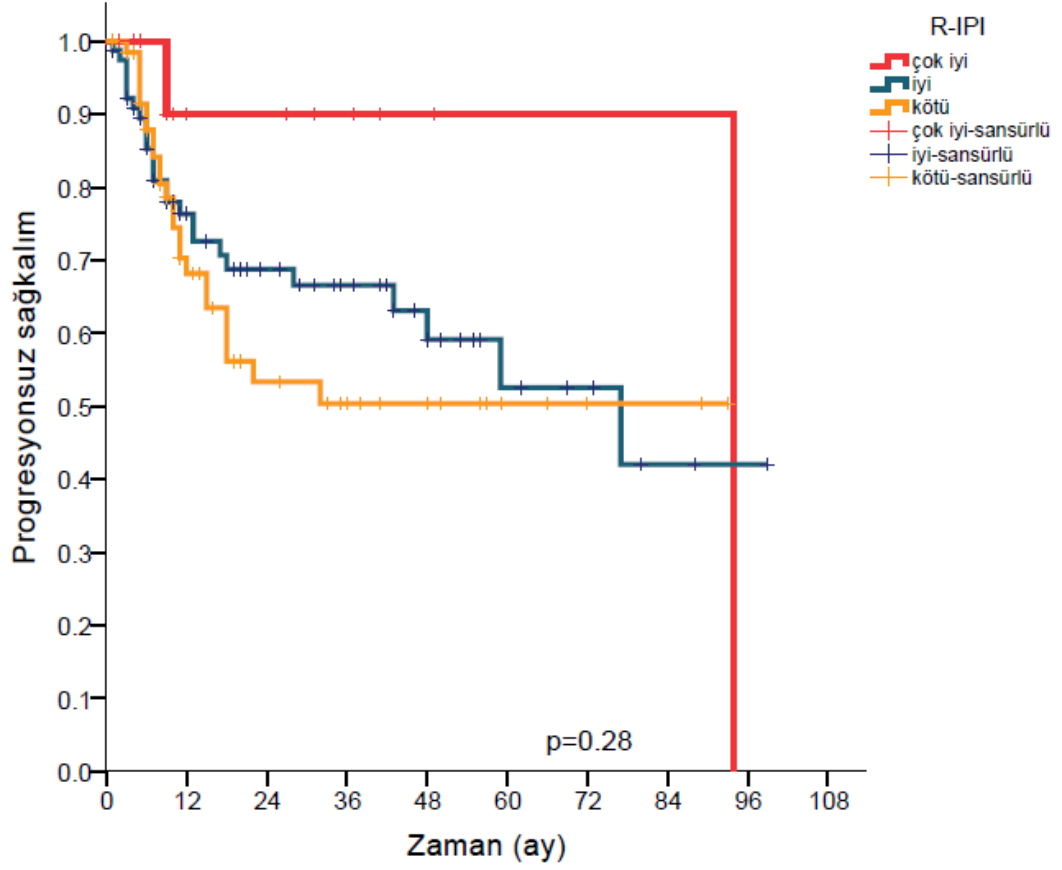
Orijinal R-IPI kohortunda ortalama takip süresi 33 ay iken, doğrulama kohortunda 17 ay olarak saptandı. R-IPI skoruna göre; çok iyi, iyi ve kötü risk gruplarının dağılımı benzerdi. R-IPI risk gruplarının 4 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı orijinal R-IPI kohortunun iyi risk grubunda daha yüksek bulunurken,

diğer risk gruplarının oranı benzerdi. Genel sağ kalımın ise doğrulama kohortunda daha uzun olduğu görüldü.

Tablo 4.2. Orijinal R-IPI ve doğrulama kohortlarındaki hasta özellikleri

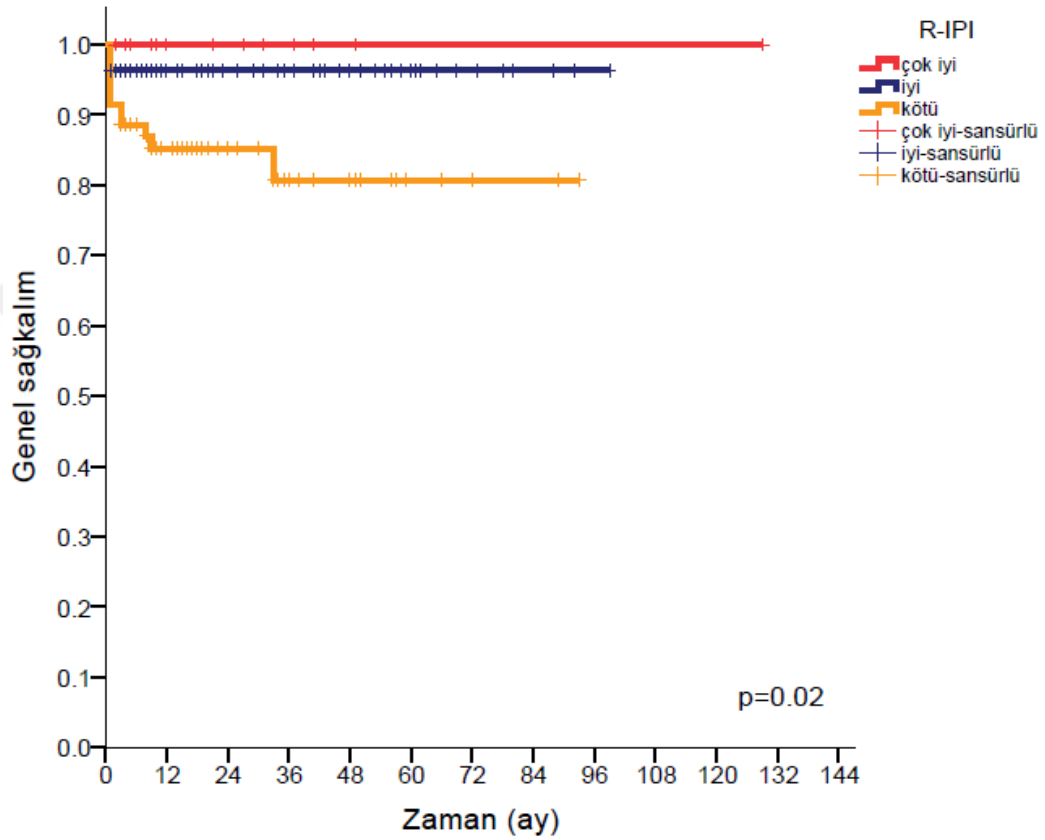
Değişkenler	Orijinal R-IPI kohortu	Doğrulama kohortu	P
N	365	167	-
Yaş, ortalama (aralık), yıl	61 (16-90)	60 (18-84)	-
Erkek cinsiyet, n (%)	221 (61)	90 (54.5)	0.15
R-IPI bileşenleri			
Yaş>60, n (%)	186 (51)	81 (48.5)	0.60
ECOG PS≥2, n (%)	150 (41)	34 (20.4)	<0.001
Yüksek LDH, n (%)	201 (55)	119 (71.3)	<0.001
Ekstranodal tutulum>1, n (%)	124 (34)	30 (18.1)	<0.001
Evre III/IV hastalık, n (%)	215 (59)	96 (58.2)	0.88
Sonlanımlar			
Takip süresi, ortalama (aralık), ay	33 (7-64)	17 (1-129)	-
Sayı (%)			0.56
Çok iyi	36 (10)	13 (7.9)	
İyi	165 (45)	82 (49.7)	
Kötü	165 (45)	70 (42.4)	
Progresyonsuz Sağ Kalım, 4-y, %			
Çok iyi	94	90	-
İyi	80	59	-
Kötü	53	50	-
Genel Sağ Kalım, 4y, %			
Çok iyi	94	100	-
İyi	79	96.3	-
Kötü	55	80.7	-

Doğrulama kohortunun R-IPI skoruna göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi Şekil 4.3'te sunulmuştur. Progresyonsuz sağ kalım açısından R-IPI'nin; risk gruplarını birbirinden ayırt edebilme gücü istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.28$).



Şekil 4.3. Doğrulama kohortunun R-IPI skoruna göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi

Doğrulama kohortunun R-IPI skoruna göre genel sağ kalım eğrisi Şekil 4.4'te sunulmuştur. Genel sağ kalım açısından ise R-IPI'nin; risk gruplarını birbirinden ayırt edebilme gücü istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.02$).



Şekil 4.4. Doğrulama kohortunun R-IPI skoruna göre genel sağ kalım eğrisi

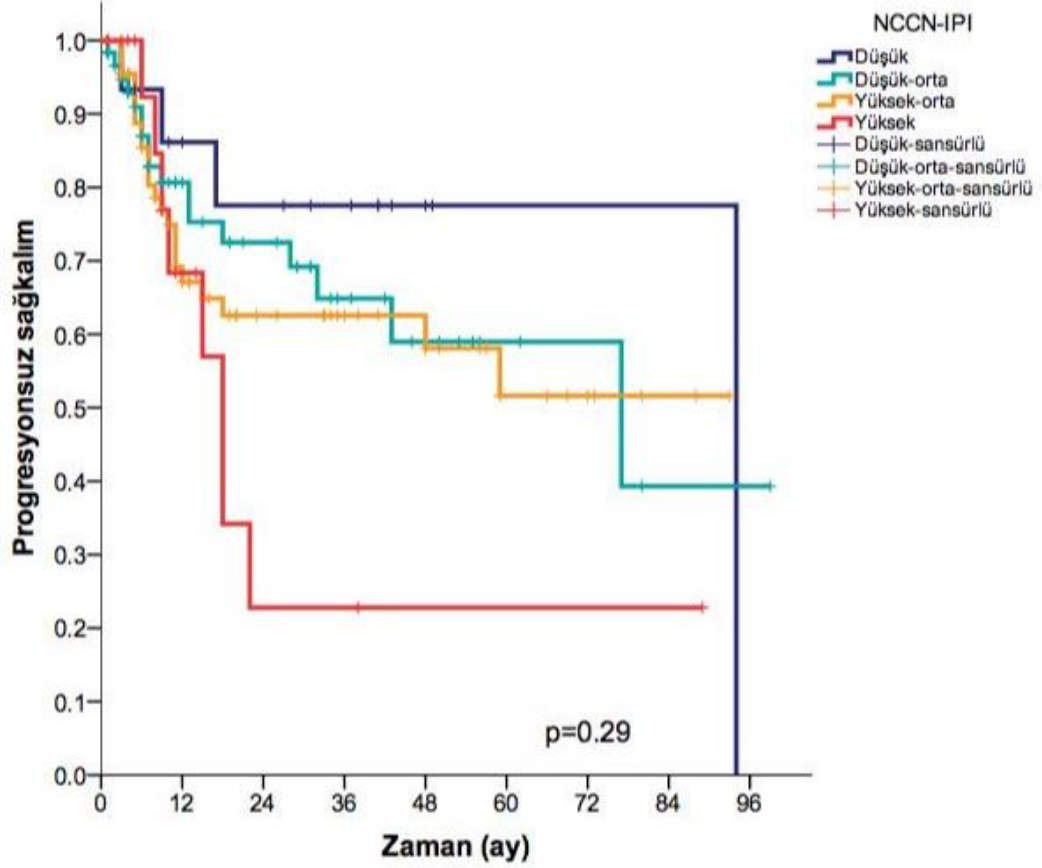
Orijinal NCCN-IPI ve doğrulama kohortundaki hasta özellikleri, NCCN-IPI bileşenleri ve sonlanım noktaları Tablo 4.3'te sunulmuştur. Grupların NCCN-IPI bileşenleri açısından homojen dağılım göstermediği görülmüştür. ECOG PS, LDH, ektranodal tutulum iki kohort arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur.

Orijinal NCCN-IPI kohortunda ortanca takip süresi 37,2 ay iken, doğrulama kohortunda 17 ay olarak saptandı. Doğrulama kohortu NCCN-IPI risk gruplarında 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım yüksek-orta risk grubu hariç daha kısa bulunurken, genel sağ kalımın doğrulama kohortunda daha uzun olduğu görüldü.

Tablo 4.3. Orijinal NCCN-IPI ve doğrulama kohortlarındaki hasta özellikleri

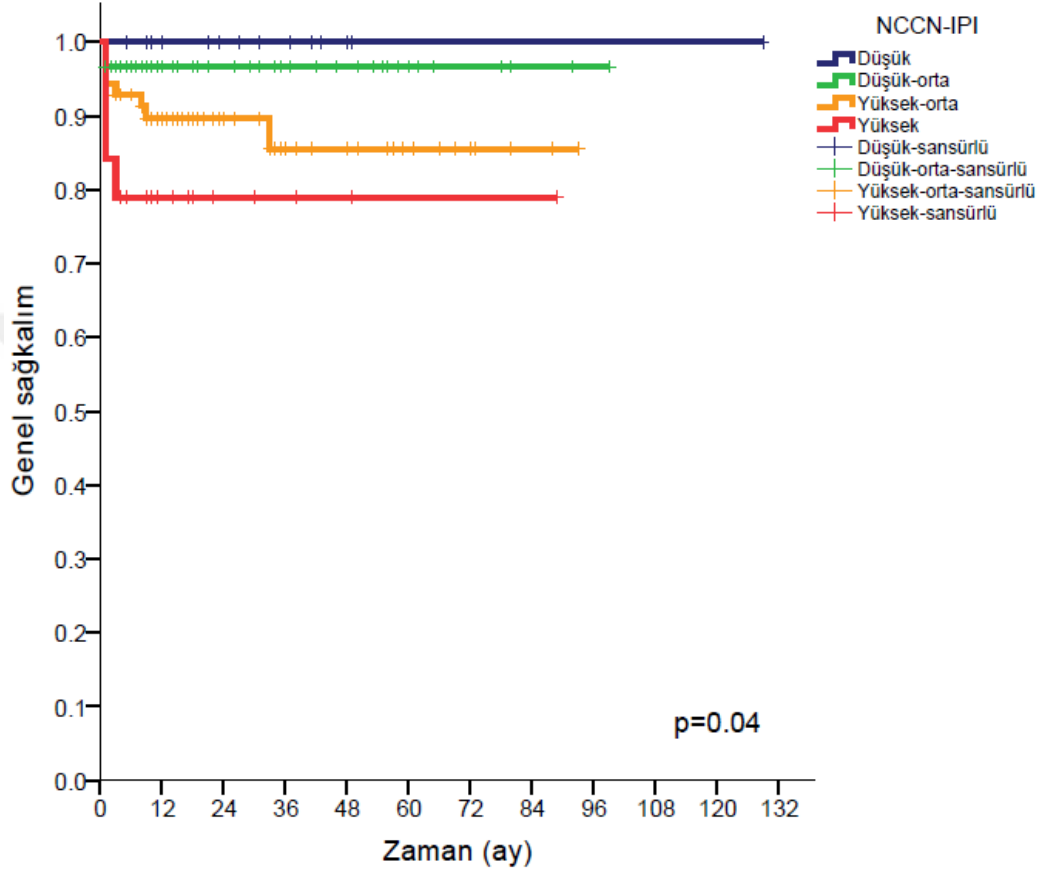
Değişkenler	Orijinal NCCN kohortu	Doğrulama kohortu	P
N	1650	165	
Erkek cinsiyet, %	54	54.5	0.89
Yaş, ortalama (SD), yıl	57 (16)	58.1 (13.9)	-
Yaş>60, %	46	48.5	0.54
Yüksek LDH, n (%)	50	71.3	<0.001
Evre III/IV hastalık, n (%)	59	58.2	0.83
ECOG PS≥2, n (%)	11	20.4	<0.001
Ekstranodal tutulum>1, n (%)	36	18.1	<0.001
Sonlandımlar			
Takip süresi, ortanca (aralık), ay	37.2 (belirtilmemiş)	17 (1-129)	-
NCCN-IPI skoru, %			0.001
Düşük	19	9.1	
Düşük-orta	42	37.0	
Yüksek-orta	31	42.4	
Yüksek	8	11.5	
Progresyonsuz Sağ Kalım, 5-y, %			
Düşük	91	77.5	-
Düşük-orta	74	59	-
Yüksek-orta	51	51.6	-
Yüksek	30	22.8	
Genel Sağ Kalım, 5y, %			
Düşük	96	100	-
Düşük-orta	82	96.7	-
Yüksek-orta	64	85.5	-
Yüksek	33	78.9	

Doğrulama kohortunun NCCN-IPI skoruna göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi Şekil 4.5'te sunulmuştur. Progresyonsuz sağ kalım açısından NCCN-IPI'nin; risk gruplarını birbirinden ayırt edebilme gücü istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.29$).



Şekil 4.5. Doğrulama kohortunun NCCN-IPI skoruna göre progresyonsuz sağ kalım eğrisi

Doğrulama kohortunun NCCN-IPI skoruna göre genel sağ kalım eğrisi Şekil 4.6’da sunulmuştur. Genel sağ kalım açısından ise NCCN-IPI’nin; risk gruplarını birbirinden ayırt edebilme gücü istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.04$).



Şekil 4.6. Doğrulama kohortunun NCCN-IPI skoruna göre genel sağ kalım eğrisi

IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'nin 18 aylık progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım hesaplamalarında ayrıştırıcı yeterliliği Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Bu tabloda üç prognostik modelin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından c-indeksi değerleri benzer olup, IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'nin risk gruplarını ayırt edebilme gücünün benzer olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 4.4. Prognostik skorlama sistemlerinin 18 aylık Progresyonsuz Sağ Kalım ve Genel Sağ Kalım hesaplamalarında ayrıştırıcı yeterliliği

	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
Genel Sağ Kalım			
C-indeksi (%95 GA)	0.70 (0.56-0.85)	0.69 (0.58-0.80)	0.70 (0.58-0.82)
Progresyonsuz Sağ Kalım			
C-indeksi (%95 GA)	0.54 (0.46-0.62)	0.55 (0.47-0.63)	0.56 (0.48-0.64)

5. TARTIŞMA

DBBHL'nın heterojen hematolojik bir malignite olmasından dolayı prognoz belirlemede kullanılmak üzere günümüze kadar çeşitli modeller geliştirilmiştir. Bunlardan ilki 1993 yılında geliştirilen standart IPI'dir. Ardından 2007 yılında R-IPI ve 2014 yılında NCCN-IPI geliştirilmiştir. Ayrıca prognozda etkili olabilecek fenotipik, klinik, immunohistokimyasal ve sitogenetik özellikler yeni prognostik modellerin gelişiminin önünü açmıştır.

DBBHL tanılı 3273 olguyu içeren orijinal IPI kohortunda; IPI'de yer alan klinik prognostik özelliklerin Non Hodgkin Lenfomanın biyolojik heterojenliğini kısmen yansıttığı belirtilmiştir. Serolojik değişkenler (beta-2 mikroglobulin), tümör hücresi proliferasyon indeksleri (Ki-67 proliferasyon indeksi), karyotipik anormallikler, anormal adezyon ve onkogen ekspresyonu gibi ek özelliklerin, hastalığın heterojenitesine katkı sağlayacağı vurgulanmıştır. IPI ve yaşa göre düzeltilmiş IPI gibi klinik prognostik modellerin, spesifik risk gruplarını tanımlamak ve farklı terapötik yaklaşımları karşılaştırmak için kullanılabileceği önerilmiştir (5).

Sehn LH ve arkadaşlarının, DBBHL tanılı 365 olguyu içeren orijinal R-IPI kohortunda; R-IPI'nin IPI'ye göre klinik sonlanımı daha öngördürücü olduğu saptanmıştır. Her ne kadar IPI prediktif olsa da orijinal tanımındaki 4 grup yerine olguları yalnızca 2 gruba ayırmaktadır. Aynı IPI faktörleri ile tanımlanan R-IPI ile ise istatistiksel olarak anlamlı 3 farklı prognostik grup tanımlandığı vurgulanmıştır (6).

Zhou Z ve arkadaşlarının, DBBHL tanılı 1650 olguyu içeren orijinal NCCN-IPI kohortunda; NCCN-IPI'nin düşük ve yüksek risk gruplarını IPI'ye göre daha iyi ayırdığı saptanmıştır (5 yıllık genel sağ kalım %96-33 / 5 yıllık genel sağ kalım %90-54). NCCN-IPI'nin, rituksimab döneminde, sağ kalımı öngörmek için kullanımının kolay ve IPI'den daha güçlü olduğu belirtilmiştir (7).

Ülkemizde Öztürk E ve arkadaşları tarafından IPI ile NCCN-IPI'nin karşılaştırıldığı çok merkezli retrospektif analizde, DBBHL tanılı 324 olgu değerlendirilmiştir. Araştırmada NCCN-IPI'nin orijinal NCCN-IPI kohortundaki

gibi düşük risk grubunu daha iyi belirlemediği ancak IPI'ye göre genel sağ kalım açısından yüksek risk grubunu daha doğru ayırt ettiği belirtilmiştir (8).

Huang YC ve arkadaşları, rituksimab döneminde, DBBHL tanılı 247 olguda prognostik modellerin karşılaştırıldığı bir araştırma yayınlamıştır. Modifiye 3 faktörlü model (ECOG PS, evre III/IV, net lenfosit sayısı); net lenfosit sayısı+R-IPI, R-IPI ve standart IPI'den daha üstün bir prognostik model olarak bulunmuştur. Ancak modifiye 3 faktörlü modelin büyük ölçekli çalışmalarda doğrulanması gerektiği önerilmiştir (84).

Hosoda Y ve arkadaşları tarafından Yonago bölgesindeki DBBHL tanılı Japon olgularda prognostik indeksleri karşılaştıran bir çalışma yayınlanmıştır. Çalışmada 182 hasta yer almış olup, indeksler arasında performans açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte en iyi ayırım skoru yaşa göre düzeltilmiş IPI'de saptanmıştır. Çalışmanın çok değişkenli analizinde; sadece ekstranodal alan sayısı ve ECOG PS istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (85).

Yang Y ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif analizde, 176 yeni tanı DBBHL olgusunda IPI, R-IPI ve NCCN-IPI ile tanımlanmış farklı risk gruplarının progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından karşılaştırması hedeflenmiştir. NCCN-IPI'ye göre yüksek risk grubunun 3 yıllık progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım oranı; IPI ve R-IPI'ye göre daha düşük saptanmıştır. NCCN-IPI kullanıldığında, risk grupları arasındaki sonuçlar geniş bir yelpazede bulunmuş ve yüksek risk grubunun hayatta kalma oranı, yüksek-orta risk grubundan belirgin ölçüde farklı saptanmıştır. NCCN-IPI'nin; rituksimab döneminde tedavi edilen DBBHL olguları için özellikle yüksek risk grubunda, klinik olarak yararlı bir prognostik indeks olduğu belirtilmiştir (86).

Literatürde az sayıda prognostik modellerin karşılaştırma çalışması mevcut olduğundan biz de çalışmamızda IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'nin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından karşılaştırmasını hedefledik. Şimdiye kadar yapılmış karşılaştırma çalışmalarında; farklı prognostik modelin öne çıktığı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durumun; her popülasyonun; tümör yükü ve hastalık evresi gibi prognostik belirteçlerinin birbirinden farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bağlamda kohortumuzdaki yüksek LDH oranının; orijinal

IPI kohortuna göre anlamlı yüksek saptanmasının, tümör yükü ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda progresyonsuz sağ kalım orijinal kohortlar ile benzer saptanırken, genel sağ kalımın daha uzun olduğu görülmüştür. Genel sağ kalımın daha uzun saptanmasının nedeninin, 2004'ten beri rituksimab kullanımıyla iyileşen sonuçlar, ektranodal tutulumun ve ileri evre hastalığın daha az oluşu ve daha düşük takip süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. R-IPI'de genel sağ kalımın doğrulama kohortunda daha uzun saptanması; ECOG PS'nun doğrulama kohortunda daha iyi olması ve ektranodal tutulumun doğrulama kohortunda daha az olması ile ilişkilendirilmiştir. NCCN-IPI'de ise bu durum; ektranodal tutulumun doğrulama kohortunda daha az olması ve daha düşük takip süresi ile ilişkilendirilmiştir.

Kohortumuzda üç prognostik modelin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından c-indeksi değerleri benzer olup, IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'nin risk gruplarını ayırt edebilme gücünün benzer olduğu görülmüştür.

Hasta sayısının ve takip süresinin orijinal kohortlara göre daha az olması ve çalışma dizaynının retrospektif olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma olgularında; IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'nin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından karşılaştırılmasını hedefledik.

Çalışmamızda üç prognostik modelin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından c-indeksi değerleri benzer olup, IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'nin hastalarımızda risk gruplarını ayırt edebilme gücünün benzer olduğunu saptadık.

Daha güçlü risk sınıflaması yapılabilmesi 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 Prognostik Modellerin Karşılaştırılması

NHL; en sık görülen hematolojik malignite olup, en sık görülen alt tipi DBBHL'dır. DBBHL; batı ülkelerindeki tüm NHL'ların %31'ini oluşturmaktadır. Erkeklerde daha sık izlenen DBBHL'nın görülme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Tanı; eksizyonel biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi ile konulmaktadır.

İleri yaş hastalığı olmasına rağmen, son dönemde artan tedavi seçenekleri ile birlikte DBBHL'nın prognozu ve tedavi yönetiminde kullanılmak üzere çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir. Bunlardan ilki 1993 yılında oluşturulan ve en sık kullanılan IPI'dir. Ardından rituksimabın tedavi rejimine dahil edilmesi ile R-IPI geliştirilmiştir. 2014 yılında ise NCCN-IPI oluşturulmuştur.

Literatürde; prognostik modeller IPI, R-IPI ve NCCN-IPI arasında yapılmış sınırlı sayıda karşılaştırma çalışması vardır. Bu araştırmayla; mevcut 3 farklı prognostik modelin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım açısından karşılaştırılmasını hedefledik.

DBBHL tanılı 167 olgunun dahil edildiği çalışmamızda hasta verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, tanı tarihleri, laboratuvar değerleri, IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'ye göre hesaplanmış prognoz skorları, hastalık evreleri, aldıkları tedavi ve yanıtları kaydedildi.

Ortanca takip süresi 17 ay bulundu. IPI'ye göre kohortların risk gruplarında 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım benzer bulunurken, genel sağ kalım doğrulama kohortunda daha uzun bulundu. R-IPI risk gruplarının 4 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranı orijinal R-IPI kohortunun iyi risk grubunda daha yüksek bulunurken, diğer risk gruplarının oranı benzerdi; genel sağ kalımın ise doğrulama kohortunda daha uzun olduğu görüldü. Doğrulama kohortu NCCN-IPI risk gruplarında 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım yüksek-orta risk grubu hariç daha düşük bulunurken, genel sağ kalımın doğrulama kohortunda daha uzun olduğu görüldü.

Çalışmamızda üç prognostik modelin progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım değerleri benzer olup, IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'nin risk gruplarını ayırt edebilme gücünün benzer olduğu saptandı.

Daha güçlü risk sınıflaması yapılabilmesi için klinik, immunohistokimyasal, sitogenetik ve moleküler parametrelerin dahil edildiği prospektif, randomize, çok merkezli karşılaştırma çalışmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: IPI, R-IPI, NCCN-IPI



8. ABSTRACT

Comparison of Prognostic Models in Diffuse Large B Cell Lymphoma Cases

NHL; is the most common hematological malignancy and the most common subtype is DLBCL. DLBCL; it accounts for 31% of all NHLs in western countries. The prevalence of DLBCL, which is more frequently observed in men, increases with age. Diagnosis is made by histopathological examination of excisional biopsy specimen.

Although it is an advanced age disease, several prognostic models have been developed to be used in the management of DLBCL and treatment management with increasing treatment options. The first was IPI, which was created in 1993 and is the most commonly used. Subsequently, R-IPI was developed by incorporating rituximab into the treatment regimen. In 2014, NCCN-IPI was created.

In the literature; There are limited comparison studies between prognostic models (IPI, R-IPI and NCCN-IPI). With this research; We aimed to compare three different prognostic models in terms of progression-free survival and overall survival.

In our study, we included 167 patients with DLBCL and retrospectively reviewed the patient data. Patients' demographic data, date of diagnosis, laboratory values, prognosis scores calculated according to IPI, R-IPI and NCCN-IPI, disease stages, treatment and responses were recorded.

The median follow-up was 17 months. According to IPI, 2-year progression-free survival was similar in the cohorts risk groups, while overall survival was longer in the validation cohort. The 4-year progression-free survival rate of the R-IPI risk groups was found to be higher in the good risk group of the original R-IPI cohort, whereas the rate of other risk groups was similar; overall survival was longer in the validation cohort. The 5-year progression-free survival was lower in the NCCN-IPI risk groups, except for the high-moderate risk group, while overall survival was longer in the validation cohort.

In our study, the progression-free survival and overall survival values of the three prognostic models were similar, and the ability of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI to distinguish between risk groups was similar.

Prospective, randomized, multicenter comparison studies involving clinical, immunohistochemical, cytogenetic and molecular parameters are required for stronger risk classification.

Key Words: IPI, R-IPI, NCCN-IPI



9. KAYNAKLAR

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Rosenwald A, Boldrich A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503–11.
3. 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: 3360–5.
4. Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, Ma J, Rossi D, Chiarenza A, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet* 2011; 43: 830–7.
5. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 987–94.
6. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857–61.
7. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123: 837–42.
8. Öztürk E, Özbalak M, Berk S, Erdoğan I, Avşar E, Dolgun A, et al. Comparison of International Prognostic Index and NCCN-IPI in 324 patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a multi-center retrospective analysis, *Leukemia & Lymphoma* 2016; 57(5): 1211-4.

9. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In Lukes RJ, Collins RD. Atlas of Tumor Pathology Series, ed. I. Washington DC. Armed Forces Institute of Pathology 1966.
10. Hicks EB, Rappaport H, Winter WJ. Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956; 9: 792–821.
11. Bennetta MH, Farrer-Brown G, Henry K, Jaliffe AM, Gerard-Marchant R, Hamlin I, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974; 2: 405–8.
12. Lennert K. Malignant Lymphomas Other Than Hodgkin's Disease. New York: Springer-Verlag 1978.
13. Lennert K, Feller A. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas, 2nd ed. New York: Springer-Verlag 1992.
14. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982; 49: 2112–35.
15. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Reproducibility of major classification systems. NCI non-Hodgkin's Classification Project Writing Committee. *Cancer* 1985; 55: 91-5.
16. Harris N, Jaffe E, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments]. *Blood* 1994; 84(5): 1361–92.
17. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835–49.
18. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC 2001.

19. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA *Blood*, 2016.
20. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107(1): 265-76.
21. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
22. van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, Falster MO, Srasuebkul P, Meagher NS, Grulich AE, et al. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. *Int J Cancer* 2014; 135(9): 2146-56.
23. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105(11): 1684-92.
24. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116(19): 3724-34.
25. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* 2013; 163(4): 465-77.
26. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 2004; 124(2): 151-9.
27. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012; 120(24): 4795-801.
28. 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.

29. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2780-95.
30. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89(11): 3909-18.
31. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1452-7.
32. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J. Large bowel lymphoma: an analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients. *J Surg Oncol* 2002; 80(2): 111-5.
33. Daum S, Ullrich R, Heise W, Dederke B, Foss HD, Stein H, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(14): 2740-6.
34. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007; 136(4): 521-38.
35. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, Januszczewicz EH, Wirth A, Prince HM. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma* 2001; 2(2): 109-15.
36. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65(2): 183-9.
37. Olivier KR, Brown PD, Stafford SL, Ansell SM, Martenson JA Jr. Efficacy and treatment-related toxicity of radiotherapy for early-stage primary non-Hodgkin lymphoma of the parotid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(5): 1510-4.

38. Laskar S, Bahl G, Muckaden MA, Nair R, Gupta S, Bakshi A, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the tonsil: is a higher radiotherapy dose required? *Cancer* 2007; 110(4): 816-23.
39. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meier CJ, Cerroni L, Bernengo M, Bosq J, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3602-10.
40. Page RD, Romaguera JE, Osborne B, Medeiros LJ, Rodriguez J, North L, et al. Primary hepatic lymphoma: favorable outcome after combination chemotherapy. *Cancer* 2001; 92(8): 2023-9.
41. Ribrag V, Bibeau F, El Weshi A, Frayfer J, Fadel C, Cebitaru C, et al. Primary breast lymphoma: a report of 20 cases. *Br J Haematol* 2001; 115: 253-6.
42. Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, Rinkus GS, Canellos GP. Lymphomas of the breast: primary and secondary involvement. *Cancer* 2002; 94(1): 6-13.
43. Avilés A, Delgado S, Nambo MJ, Neri N, Murillo E, Cleto S. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Oncology* 2005; 69(3): 256-60.
44. Grigg AP, Connors JM. Primary adrenal lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4(3): 154-60.
45. Shikama N, Ikeda H, Nakamura S, Oguchi M, Isobe K, Hirota S, et al. Localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: a survey by the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(5): 1228-33.
46. Proulx GM, Caudra-Garcia I, Ferry J, Harris N, Greco WR, Kaya U, et al. Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: treatment and outcome of early-stage disease. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(1): 6-11.
47. Oprea C, Cainap C, Azoulay R, Assaf E, Jabbour E, Koscielny S, et al. Primary diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma of the paranasal sinuses: a report of 14 cases. *Br J Haematol* 2005; 131(4): 468-71.

48. Dursun P, Gultekin M, Bozdag G, Usubutun A, Uner A, Celik NY, et al. Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 98(3): 484-9.
49. Monnard V, Sun A, Epelbaum R, Poortmans P, Miller RC, Verschueren T, et al. Primary spinal epidural lymphoma: patients' profile, outcome, and prognostic factors: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3): 817-23.
50. Kuo CC, Li WY, Huang CC, Lin WC, Chen YM. Primary renal lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 144(5): 628. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07402.x
51. Lu NN, Li YX, Wang WH, Jin L, Song YW, Zhou LQ, et al. Clinical behavior and treatment outcome of primary nasal diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2012; 118(6): 1593-8.
52. Guastafierro S, Tedeschi A, Criscuolo C, Celentano M, Cobellis L, Rossiello R, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the vagina: a case report and a review of the literature. *Acta Haematol* 2012; 128: 33-8.
53. de Leval L, Bonnet C, Copie-Bergman C, Seidel L, Baia M, Briere J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring has distinct clinicopathologic features: a GELA study. *Ann Oncol* 2012; 23(12): 3143-51.
54. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Am J Hematol* 2014; 89(3): 310-4.
55. Munch-Petersen HD, Rasmussen PK, Coupland SE, Esmael B, Finger PT, Grauge GF, et al. Ocular adnexal diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter international study. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(2): 165-73.
56. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61(6): 1023-7.
57. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1990; 17: 43-50.

58. Türk Hematoloji Derneği, Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.3 – Mart 2018
59. 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. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059-68.
60. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller 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; 32(27): 3048-58.
61. Advani RH, Chen H, Habermann TM, Morrison VA, Weller EA, Fisher RI, et al. 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* 2010; 151(2): 143–51.
62. Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P, et al. E. Treatment of limited stage DLBCL can be effectively tailored using a PET-based approach. *Ann Oncol* 2011; supp4: abstract 028.
63. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 221-36.
64. Cabanillas F. Front-line management of diffuse large B cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(6): 642-5.
65. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328(14): 1002-6.
66. Coiffier B, Lepage E, Briere 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(4): 235-42.

67. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3121-7.
68. Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110: 29–36.
69. Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Limerutti G, Vitolo U, et al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med* 2008; 113(4): 578–90.
70. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Müller SP, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(3): 325-9.
71. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging—do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004; 232(3): 823–9.
72. Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol* 2006; 17(1): 117–22.
73. Pinilla I, Gomez-Leon N, Del Campo-Del Val L, Hernandez-Maraver D, Rodriguez-Vigil B, et al. Diagnostic value of CT, PET and combined PET/CT performed with low-dose unenhanced CT and full-dose enhanced CT in the initial staging of lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55(5): 567-75.
74. Miller TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2982–4.
75. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, Puvvada SD, Persky D, Friedberg JW, Smith SM. 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 Jul 5 pii: JCO654582. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27382104.
76. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, Osterborg A, Tmeny M, Shepherd L, Gill DS, 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.
 77. Recher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Ferme 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.
 78. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundshuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24(3): 561-76.
 79. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1408-16.
 80. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-Intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 1915–25.
 81. Dunleavy K, Fanale M, LaCasce A, et al. Preliminary report of a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R in MYC-rearranged aggressive B-Cell lymphoma. *Blood* 2014; 124: 395.
 82. Huang JJ, Xia Y, Wang Y, Liu PP, Bi XW, Sun P, et al. A comparison of R-EPOCH and R-CHOP as a first-line regimen in de novo DLBCL patients with high Ki-67 expression in a single institution. *Oncotarget* 2016; 7(27): 41242-50.

83. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–86.
84. Huang YC, Liu CY, Lu HJ, Liu HT, Hung MH, Hong YC, et al. Comparison of prognostic models for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Ann Hematol* 2013; 92:1513–20.
85. Hosoda Y, Hino N, Motokura T. Comparison of Prognostic Indices in Japanese Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Yonago Area. *Yonago Acta Med* 2018; 61(1): 58–65. Published 2018 Mar 28. doi:10.33160/yam.2018.03.008
86. Yang Y, Wang L, Ma Y, Han T, Huang M. The enhanced international prognostic index for diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Med Sci* 2017; 353: 459–65

10. EKLER

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

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

2017

KARAR

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 UNVANI/ADI/SOYADI		Yrd.Doç.Dr.Ozan SALIM
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Diffüz B Hücreli Lenfoma Olgularında Prognostik Modellerin Karşılaştırılması
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 249	Tarih: 26.04.2017
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında <u>bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.</u> Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Oğr.Gör.Dr.Mustafa Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Necmiye HADİMOĞLU
Üye

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye

Doç.Dr.Gülşim Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Öğüz DURSUN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)

Yrd.Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Dr.Ünal HÜLCER
Üye

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)