



## YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA (YBBHL) TANILI OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Retrospective Evaluation of Patients Diagnosed with Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL)

Atakan TEKİNALP<sup>1</sup> , Sinan DEMİRCİOĞLU<sup>1</sup> , Volkan KARAKUŞ<sup>2</sup> , Özcan ÇENELİ<sup>1</sup> ,  
Burhan TURGUT<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D, Hematoloji B.D, Konya, TÜRKİYE.

<sup>2</sup> Muğla Sıtkı Koçma Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, Muğla, TÜRKİYE.

<sup>3</sup> Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D, Hematoloji B.D, Tekirdağ, TÜRKİYE.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu, Onay Tarihi: 17.05.2019  
Onay Karar No: 2019/1859

### Öz

**Amaç:** Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma (YBBHL), tüm lenfomaların yaklaşık %80'ini oluşturup en sık görülen non-Hodgkin lenfomadır. Prognostik açıdan heterojen karakterli olsa da monoklonal antikor rituksimabın tedaviye girilmesiyle, sağ kalımda önemli iyileşme sağlanmıştır. Bu çalışmamızda YBBHL tanısı almış hastalarımızın 5 yıllık takip sürecinde yanıt, epidemiyolojik özellikler, progresyonsuz ve toplam sağ kalım analizlerini sunuyoruz.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamızda 3 merkezden YBBHL tanılı 160 olgunun demografik verileri, evre, risk grubu, ilk tedavi ve yanıtları, remisyon süreleri, relaps durumları ve görülen yan etkileri kaydedildi. İstatistiksel analiz için Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 yazılımı kullanıldı. Sağ kalım değerlendirilmesi Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. Sağ kalım üzerine anlamlılık ilişkisi long-rank testi ile saptandı, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu analizler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması  $60,75 \pm 13,95$  bulundu. Yüzdokuz hastada (%68,1) sadece nodal tutulum, 51'inde (%31,9) ise ektranodal tutulum gözlemlendi. Erkek hastalarda kadınlara göre ilk tedavi sonrası relaps oranı istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu. Evre ile genel sağ kalım (GSK) ve tedavi yanıtı arasında bir fark saptanmazken ( $p=0,140$  ve  $p=0,378$ ), progresyonsuz sağ kalım (PSK) süreleri ile anlamlı fark elde edilmiştir ( $p=0,038$ ). Ayrıca nodal ve ektranodal tutulumlu hastaların GSK ve PSK süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Risk değerlendirmesi açısından yaşa göre ayarlanmış uluslararası prognostik indeks (age adjusted international prognostic index-aalPI) risk grubu arttıkça, ilk tedaviye yanıt oranlarının azaldığı görülmüştür ( $p=0,031$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda YBBHL tanılı hastaların popülasyonundaki genel karakteristiği ortaya konulmuş olup risk faktörlerin ise literatür ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfoma, diffüz büyük-hücreli, prognoz.

### Abstract

**Aim:** Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) is the most common NHL and %80 of all NHLs. Although it has some subtypes with heterogenous characteristic for prognosis, in area of rituximab monoclonal anti-body, improvement in overall survival (OS) was achieved. We evaluated response of treatment, epidemiologic features, OS and progression-free survival (PFS) of our patients with DLBCL for 5-years retrospectively.

**Materials and Methods:** We investigated 160 patients from three centers in Turkey. Demographic features, stages, risk groups, the type of first-line therapy and its reason, duration of remission, relapse status and adverse events were collected. Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 program were used for statistical analysis. Dates of survival and significancies were obtained by Kaplan-Meier analysis and long-rank test, respectively. Analyses with p values below 0.05 were recognized as statistically significant.

**Results:** Mean age of patients at the time of diagnoses was  $60.75 \pm 13.95$ . Number of patients with only nodal involved and extranodal involved were 109 (%68,1) and 51 (%31,9), respectively. Frequency of relaps after the first therapy was significance superior in males than females. Although there was no significant differences between stage and OS, and response to treatment ( $p=0,140$  ve  $p=0,378$ ), significant difference was obtained between stage and PFS ( $p=0,038$ ). In addition there wasn't significant differences between OS and PFS among patients with nodal and extranodal involved. Otherwise patients with advance age adjusted international prognostic index (aalPI) scores had significance inferior rate of response of first treatment ( $p=0,031$ ).

**Conclusion:** We demostated the characteristics of patients with DLBCL as a general population and other else results related risk factors were similiary with literatures.

**Keywords:** Lymphoma, diffuse large-cell, prognosis.

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Atakan TEKİNALP

Adres: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları A.D, Hematoloji B.D, Konya/TÜRKİYE

E-posta: atakantekinalp@hotmail.com

### Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 13.04.2020

Date Accepted / Kabul Tarihi: 05.10.2020

Namık Kemal Tıp Dergisi 2020; 8(3): 383 - 390

## GİRİŞ

Yaygın büyük B hücreli lenfoma (YBBHL) erişkinlerde en sık görülen non-Hodgkin lenfoma (NHL) alt tipidir. Tüm NHL'lerin %25-30'unu oluşturur. Yaşla beraber insidansı artar, etnik değişkenlik gösterir ve vakaların yaklaşık %55'ini erkekler oluşturur<sup>1</sup>. Klinik seyir, morfolojik bulgular ve genetik özellikler açısından bakıldığında YBBHL, farklı alt tipleri kapsayan heterojen bir hastalık grubu olarak değerlendirilir. Alt tipler arasında da tedavi yaklaşımı ve sağ kalım açısından farklılıklar bulunur. Örneğin Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016'da yaptığı revizyonda c-MYC, BCL-2 ve/veya BCL-6 ekspresyon durumuna göre tanımladığı "Double Hit" ve "Triple Hit" lenfoma alt tiplerinin daha agresif seyrettiği ve tedavi rejimlerinin güçlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir<sup>2</sup>. PET/CT, diğer agresif lenfomalarda olduğu gibi YBBHL tedavi yönetimi süresince, hem evreleme hem de interim analizde diğer görüntülemelerden üstündür<sup>3</sup>. Evrelemede halen Lugano güncellemesinin yapıldığı Ann Arbor evreleme sistemi geçerlidir. Evreleme ile birlikte yaş, serum laktat dehidrogenaz (LDH), performans durumu ve ektranodal tutulum varlığı da dikkate alınarak hesaplanan uluslararası prognostik indeks (International Prognostic Index-IPI) skoru ve yaşa göre ayarlanmış IPI (age adjusted IPI-aalPI) skoru ile hastaların risk grubu belirlenir<sup>4</sup>.

Erken evre hastalarda (Evre I-II) genellikle 6-8 kür R-CHOP (Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) kür protokolü veya 3 kür R-CHOP ve tutulu alan radyoterapisi ile anlamlı yanıtlar elde edilir. Hastaların yaklaşık %25'i erken evredir. İleri evre (Evre III-IV) olgularda yine 6-8 kür R-CHOP kemoterapisi uygulanır. Monoklonal antikor rituksimabın kemoterapi kombinasyonlarına eklenmesi sağ kalım ve yanıt oranlarında anlamlı iyileşme sağlamıştır. Çalışmalarda 3 yıllık toplam sağ kalımın %89'a, olaysız sağ kalımın ise %83'e ulaştığı görülmektedir<sup>5,6</sup>. Her ne kadar iyi yanıt oranları elde edilmiş olsa da risk faktörleri ve alt tip heterojenitesi nedeniyle hastaların yaklaşık %40'ı tedaviye yanıtızsız kalmakta ya da relaps olmaktadır. Bu grup hastalarda da yüksek doz kemoterapi sonrası kök hücre nakli ya da uygun olmayan hastalarda diğer tedavi rejimleri düşünülmektedir<sup>7</sup>.

Bu makalede farklı üç merkezde takip ettiğimiz YBBHL tanılı olguları, 5 yıllık retrospektif olarak epidemiyolojik özellikler, tedavi yönetimi ve sağ kalım açısından değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.05.2019 tarihi 2019/1859 sayılı karar ile onay alınmıştır. Çalışmamızda, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı olmak üzere farklı üç merkezde YBBHL tanısı almış, 2013-2018 yılları arasında takip ve tedavisi yapılan 160 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Kayıtlı dosyalardan ve bilgi işlem merkezlerinden alınan laboratuvar ve patoloji sonuçlarından; hastaların yaşı, cinsiyeti, IPI, aalPI, hastalık evresi, nodal veya ektranodal yerleşim durumları belirlendi. Hastalık evrelemesi Ann Arbor evreleme sistemine (Cotswolds modifikasyonu) göre yapıldı. Ayrıca birinci basamakta uygulanan tedavi protokolü ve tedavi sonrasında yanıt durumları; relaps gelişen veya progresyon görülen hastalarda ikinci basamak tedavi rejimleri ve yanıt durumları; takip sürecinde karşılaşılan yan etkiler ve komplikasyonlar ve son olarak mevcut son durumları kaydedilerek verilerin analizine geçildi.

## İstatiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. Verilerin analizleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Hastaların tanı aldıkları tarihten ölüme kadar olan izlemleri genel sağ kalım (GSK) süresi olarak belirlendi. Tanı aldıkları tarihten progresyon, ölüm veya takipten çıktıkları tarihe kadar olan süre ise progresyonsuz sağ kalım (PSK) süresi olarak kaydedildi. Hastaların sağ kalım analizleri Kaplan Meier metodu kullanılarak yapıldı. Sağ kalım oranları üzerine prognostik faktörler arasındaki anlamlılık ilişkisi ise log-rank testi ile saptandı. Prognostik faktörlerin birbirleri ile karşılaştırıldığı çapraz tablolarda ise anlamlılık düzeyleri uygun ki-kare testleri kullanılarak hesaplandı. *P* değerinin 0.05'ten küçük olduğu analizler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 81'i (%50,6) kadın 79'u (%49,4) erkek olmak üzere toplam 160 YBBHL tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması  $60,75 \pm 13,95$  (18 – 88 yaş aralığında) idi. Hastaların cinsiyet, Ann Arbor evreleme sistemine göre evreleme, risk grubu, ektranodal tutulum, birinci basamak tedavi ve yanıtları ile yan etki ve relaps dağılımları tablo-1'de verilmiştir. Ektranodal tutulum gözlenen hastaların da 32'sinde (%62,7) gastrointestinal traktusta (GİS), 4'ünde (%7,8) santral sinir sisteminde (SSS) 15'inde (%29,4) ise diğer bölgelerde tutulum olduğu (Nazofarinks, üst damak, tiroid, adrenal bez, kas tutulumu, testis ve parotis bezi) saptanmıştır. Yan etki profillerine bakıldığında ise apse, bağırsak perforasyonu, enfeksiyon, febril nötropeni, flebit, GİS kanaması, ishal, pnömoni, sepsis, sinüzit ve zona olmak üzere 59 hastada tedavi sürecinde en az bir yan etki ortaya çıktığı görülmüştür. İlk basamak tedavi sonrası relaps veya progresyon sebebiyle ikinci basamak tedaviye geçilen hastalardan dokuzuna otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulandığı diğer hastalara komorbidite ve hasta uyumu dikkate alınarak tedavileri planlanmıştır. Beş yıllık değerlendirmede hastaların güncel durumları incelendiğinde 116 hastanın remisyonda takip edildiği, 6 hastanın halen ikinci basamak tedavisinin devam ettiği, iki hastada ikincil malignite geliştiği, 34 hastanın öldüğü, bir hastanın relaps sonrası tedavisiz izlemde ve bir hastanın da relaps sonrası çoklu basamak tedavi sürecinde olduğu kaydedilmiştir.

Evre, IPI ve aalPI risk durumları ile birinci basamak tedaviye olan yanıt durumları incelendiğinde ki-kare testi (Fisher's exact test) sonucuna göre, evre ve tedaviye yanıt durumu arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p=0,378$ ). Ancak aalPI risk skoru ve tedaviye yanıt arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0,031$ ). Skor arttıkça birinci basamak tedavi sonrası en az kısmi yanıt oranlarının azaldığı görülmüştür.

Hastaların cinsiyet, risk skorları, en az bir yan etkinin görülmesi ve nodal/ektranodal yerleşimi ile relaps durumunun karşılaştırılmasında; cinsiyet ve en az bir yan etkinin görüldüğü durumlarda anlamlı farklılık görülmeyle beraber ( $p=0,029$  ve  $p<0,001$ ) IPI ve nodal/ektranodal yerleşimi ile relaps görülmesi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,901$  ve  $p=0,686$ ) (Tablo 2). Erkeklerde anlamlı olarak relaps oranı kadınlardan fazla olup en az bir yan etki görülen hastalarda da relaps görülme oranı istatistiksel olarak artmıştır.

**Tablo-1.** Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri ve Birinci Basamak Tedavi Dağılımları (n: 160)

	n (%)		n (%)
<b>Cinsiyet</b>		<b>Evre (Ann Arbor)</b>	
Kadın	81 (50,6)	Evre 1	27 (16,9)
Erkek	79 (49,4)	Evre 2	26 (16,3)
<b>Yerleşim Durumu</b>		Evre 3	54 (33,8)
Nodal	109 (68,1)	Evre 4	53 (28,7)
Ekstranodal	51 (3)	<b>IPI risk sınıfı</b>	
GİS	32 (20)	Düşük	44 (27,5)
SSS	4 (2,5)	Düşük-Orta	34 (22,5)
Diğer	15 (9,4)	Orta-Yüksek	36 (21,3)
<b>İlk Tedavi Sonrası Durum</b>		Yüksek	46 (28,7)
Yanıtlı (En az kısmi yanıt)	133 (81,5)	<b>aalPI risk sınıfı</b>	
Yanıtsız	12 (7,5)	Düşük	40 (25)
Relaps	10 (6,3)	Düşük-Orta	36 (22,5)
Tedavi altında progresyon	1 (0,6)	Orta-Yüksek	43 (26,8)
İkincil malignite	2 (1,2)	Yüksek	41 (25,6)
Ölüm	2 (1,2)	<b>Relaps</b>	
<b>En az bir yan etki</b>		Var	27 (16,9)
Var	59 (36,9)	Yok	133 (83,1)
Yok	101 (63,1)		
<b>Birinci Basamak Tedavi Dağılımları</b>			
R-CHOP ( <i>Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon</i> )			128 (80)
R-COEP ( <i>Rituksimab, siklofosfamid, etoposid, prednizolon</i> )			12 (7,5)
R-ICE ( <i>Rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid</i> )			8 (5)
R-EPOCH ( <i>Rituksimab, etoposid, siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, prednizolon</i> )			6 (3,8)
R-CVP ( <i>Rituksimab, siklofosfamid, vinkristin, prednizolon</i> )			2 (1,3)
Metotreksat ( <i>Yüksek Doz</i> )			2 (1,3)
CHOP ( <i>Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon</i> )			1 (0,6)
CVP ( <i>Siklofosfamid, vinkristin, prednizolon</i> )			1 (0,6)

**Tablo 2.** Cinsiyet, IPI ve en az bir yan etki görülmesi ile relaps sıklığının incelenmesi

	Relaps Görülme Durumu				p
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>					<b>0.029<sup>a</sup></b>
Kadın	73	90,1	8	9,9	
Erkek	60	75,9	19	24,1	
<b>IPI</b>					
Düşük risk	38	86,4	6	13,6	0.901 <sup>b</sup>
Düşük - orta	30	83,3	6	16,7	
Yüksek - orta	28	82,4	6	17,6	
Yüksek risk	37	80,4	9	19,6	
<b>En az bir yan etki</b>					<b>0.000<sup>a</sup></b>
Yok	95	94,1	6	5,9	
Var	38	64,4	21	35,6	
<b>Yerleşim Durumu</b>					0.686 <sup>a</sup>
Nodal	92	84,4	17	15,6	
Ekstranodal	41	80,4	10	9,9	

<sup>a</sup>Yates'in ki-kare testi<sup>b</sup>Pearson ki-kare test

Cinsiyet, kanser tipi, evreleme ve risk grupları hastalarda en az bir yan etki görülme sıklığı ile karşılaştırıldığında yapılan ki-kare testleri sonucunda cinsiyet ile anlamlı ilişki bulunmamakla beraber ( $p=0,540$ ) hastalığın nodal veya ekstranodal olması, Ann Arbor evrelemesi ve aalPI risk skorlaması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,007$ ,  $p=0,020$  ve  $p=0,007$ ) (Tablo 3). Ekstranodal hastalıkta, hastaların Ann Arbor evresi arttığında (özellikle evre 4'te) ve IPI risk skoru arttığında (özellikle yüksek riskte) en az bir yan etki görülmesi sıklığının arttığı saptanmıştır.

Hastaların tümü değerlendirildiğinde Kaplan Meier metoduyla hesaplanan GSK süresi ortalaması, standart hata (SE) ve %95 güven aralığı ile 114,44 ay  $\pm$  9,34 (96,12 – 132,75) olarak hesaplandı. Bir yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık GSK oranları sırasıyla %85, %79 ve %63 idi. Hastaların PSK sürelerinin ortalaması ise 62,59 ay  $\pm$  4,37 (54,01 – 71,16) idi. Bir yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık GSK oranları sırasıyla %74, %71 ve %55 olarak bulundu.

**Tablo 3.** Cinsiyet, nodal/ekstranodal durumu, evre, IPI ve aalPI ile en az bir yan etki görülme sıklığının incelenmesi

	En az bir yan etki				p	
	Yok		Var			
	n	%	n	%		
<b>Cinsiyet</b>						
	Kadın	53	65,4	28	34,6	0,540 <sup>a</sup>
	Erkek	48	60,8	31	39,2	
<b>Yerleşim Durumu</b>						
	Nodal	77	70,6	32	29,4	0,007 <sup>b</sup>
	Ekstranodal	24	47,1	27	52,9	
<b>Evre</b>						
	Evre 1	17	63,0	10	37,0	0,020 <sup>a</sup>
	Evre 2	20	76,9	6	23,1	
	Evre 3	39	72,2	15	27,8	
	Evre 4	25	47,2	28	52,8	
<b>aalPI risk durumu</b>						
	Düşük	31	77,5	9	22,5	0,007 <sup>a</sup>
	Düşük - Orta	23	63,8	13	36,2	
	Orta - Yüksek	28	65,1	15	34,9	
	Yüksek	19	46,3	22	53,7	
<b>IPI risk durumu</b>						
	Düşük	31	70,5	13	29,5	0,073 <sup>a</sup>
	Düşük - Orta	26	72,2	10	27,8	
	Orta - Yüksek	22	64,7	12	35,3	
	Yüksek	22	47,8	24	52,2	

<sup>a</sup>Pearson ki-kare testi<sup>b</sup>Yates'in ki-kare testi

Tek yönlü varyans analizi (log-rank testi) yapılarak nodal/ekstranodal yerleşim durumuna, hastalık evresine ve IPI risk durumuna göre GSK ve PSK süreleri incelenmiştir. Nodal hastalığının GSK ve PSK süreleri ile ekstranodal hastalığının GSK ve PSK süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,061$  ve  $p=0,090$ ); hastaların IPI risk durumlarının hem GSK süreleri hem PSK süreleri arasında anlamlı olarak farklılık bulunmuştur ( $p=0,001$  ve  $p=0,001$ ). Hastaların IPI risk skorları arttıkça hastaların sağ kalım sürelerinde azalma izlenmiştir. Evre ile GSK süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen ( $p=0,140$ ), PSK süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0,038$ ). Yerleşim durumu, hastalık evresi ve risk grubuna göre 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık GSK ve PSK oranları tablo-4'te verilmiştir.

**Tablo-4.** Yerleşim durumu, hastalık evresi ve risk grubuna göre PSK ve GSK oranları

Yerleşim Durumu	PSK oranları (%)			p	GSK oranları (%)			p
	1 yıllık	3 yıllık	5 yıllık		1 yıllık	3 yıllık	5 yıllık	
Nodal	81	76	54	0,090	91	84	62	0,061
Ekstranodal	62	60	60		74	70	70	
<b>Evre</b>								
Evre 1	85	85	56		92	85	85	
Evre 2	92	84	84	0,038	92	87	65	0,140
Evre 3	70	61	61		86	83	83	
Evre 4	69	66	19		78	70	20	
<b>aalPI</b>								
Düşük	92	92	92		100	95	95	
Düşük-Orta	77	77	77	0,001	81	73	73	0,001
Orta-Yüksek	60	56	56		88	59	59	
Yüksek	60	53	22		67	67	28	
<b>IPI</b>								
Düşük	90	83	55		95	92	92	
Düşük-Orta	75	75	75	0,086	91	87	76	0,005
Orta-Yüksek	73	56	56		80	59	59	
Yüksek	71	65	41		75	75	39	

## TARTIŞMA

YBBHL farklı prognozlara sahip heterojen hastalıklar grubudur. Hastanın IPI'ye göre risk durumu, evresi hatta yaşı, alacağı tedavide değişikliklere sebep olmaktadır. Bu yüzden YBBHL'da tedaviyi yönlendirebilecek risk faktörlerinin neler olduğu uzun yıllar araştırılmaya çalışılmaktadır<sup>8,9</sup>. Bu

çalışmada da YBBHL'li hastaların Türkiye popülasyonundaki demografik özellikleri ve risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. IPI risk faktörüne de dahil edildiği üzere NHL hastalığında yaş en önemli bir risk faktörüdür. NHL, 60 ile 70 yaş aralığında ve yaşlı hastalarda gençlere göre daha yaygın olarak görülmektedir<sup>9</sup>. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 160 YBBHL'li hastaların yaş ortalaması 60,75 bulunmuştur.

Ekstranodal prezentasyon IPI skorlama sisteminde de yer almakta ve bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>9</sup>. Literatürde %24 ile %48 arasında değişmekte olan ekstranodal tutulum bizim sonuçlarımızda %31,9' dur. Ekstranodal tutulumun prognostik etkisine bakıldığında ise genel ve progresyonsuz sağ kalım sürelerinde nodal ve ekstranodal tutulumlar arasında anlamlı farklılık bulunmasa da GSK süreleri nodal hastalıkta 73,2 ay ekstranodal hastalıkta 117 ay, PSK süreleri ise 64,21 ay ve 37,41 ay olarak bulunmuş olup ekstranodal hastalıkta sağ kalım süresi kısalmıştır. En sık ekstranodal tutulum yeri çalışmalarda %12 ile 20 arasında GİS olarak belirtilmekle birlikte bizim sonuçlarımızda da %20 oranında GİS tutulumu mevcuttur<sup>10,11</sup>.

Hastaların tedaviye yanıt durumunun ve tedaviye yanıt durumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, YBBHL tanılı olgulardaki risk faktörlerinin tespit edilmesinde önemlidir. Hastaların birinci basamak tedaviye yanıt durumu incelendiğinde 133 hastada (%83,1) tedaviye yanıt alındığı görülmektedir. Abdelhamid ve ark.'nın 224 YBBHL tanılı hasta üzerine yaptıkları çalışmada tam yanıt oranı %79,5, Yang ve ark. ise %68,8 olarak bulunmuştur<sup>12,13</sup>. Tedaviye yanıt durumunu etkileyen faktörlere bakıldığında ise çalışmamızda hastaların evreleri ile tedaviye yanıt durumu arasında anlamlı bir farklılık bulunmasa da aalPI risk grupları ve tedaviye yanıt durumu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Tedaviye yanıt durumunda evre 1, 2 ve 3 arasında bir farklılık olmayıp evre 4'te %75,5 ile diğer evrelere göre düşük bulunmuştur. Hastaların risk skorları arttıkça birinci basamak tedaviye yanıt alınma durumu ise anlamlı olarak azalmıştır. Hastaların artmış risk skorları tedaviye verdikleri yanıt açısından olumsuz bir risk faktörü olarak yorumlanmıştır. Yang ve ark. da tedaviye tam yanıt oranını evre 1 ve 2'de %93,8, evre 3 ve 4'te ise %68,5 olarak bulmuş olup erken evredeki hastaların anlamlı olarak daha iyi yanıt oranlarıyla ilişkili olduğunu iddia etmiştir<sup>13</sup>. Abdelhamid ve ark. ise aalPI skorlarına göre tam cevap oranlarını sırasıyla %96,6 %91,2, %73,9 ve %55,6 olarak bulmuş olup artmış risk skorunun anlamlı olarak daha az yanıt durumu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur<sup>12</sup>.

Yoo ve ark.'nın 126 YBBHL hastası üzerine yaptıkları bir çalışmada 6-8 kür R-CHOP tedavisi uygulanan hastalarda relaps oranı %26,2 olarak bulunmuş<sup>14</sup>. Gogia ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise R-CHOP ve CHOP tedavisi alan 249 hastanın 30'u ölmüş, 25'inde progresyon, 33'ünde ise relaps görülmüş olup en sık relaps yeri ise lenf nodu olarak bulunmuştur<sup>15</sup>. Relaps ve progresyon oranlarının toplamı ise %23 olarak saptanmıştır. Literatürde relaps oranlarının düşük IPI skoruna sahip hastalarda %10-20 arasında, yüksek IPI skoruna sahip hastalarda ise %30-50 arasında olduğu belirtilmektedir<sup>9</sup>. Bizim çalışmamızda ise 27 hastada (%16,9) relaps görülmüştür. Ayrıca hastaların risk skorları ve yerleşim tipleri (Nodal/ekstranodal) ile relaps oranları arasında anlamlı farklılık görülmemiş, erkek hastalarda ve en az bir yan etki görülen hastalarda anlamlı olarak daha fazla relaps geliştiği saptanmıştır. Erkek cinsiyetin NHL hastalarındaki prognostik etkisinin incelendiği Riihijarvi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 217 YBBHL hastası ve 110 foliküler lenfoma hastası incelenmiş ve erkek cinsiyetin her iki lenfoma alt tipinde daha kötü sağ kalım oranlarına sahip olduğu görülmüş<sup>16</sup>. Bu durum bize relaps veya progresyon açısından erkek cinsiyetin ve tedavi sırasında en az bir yan etki görülmesinin, olumsuz risk faktörleri olduğunu ifade etmektedir. Ayrıca çalışmamızda ekstranodal

yerleşimli hastalıkta, Ann Arbor evresi arttığında (özellikle evre 4'te) ve IPI risk skoru arttığında (özellikle yüksek riskte) en az bir yan etki görülme sıklığının arttığı saptanmıştır. Literatürde yan etki sıklıklarının etkileyen faktörleri araştıran yeterli sayıda makale bulunamamıştır. Bulduğumuz sonuçların doğrulanması için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

YBBHL hastalarının prognostik sınıflandırılmasında 1995 yılında tanımlanmasından beri en sık kullanılan sistem IPI ve aalPI'dir. Lenfomaların prognostik sınıflandırılması uygulanacak tedavinin belirlenmesinde faydalıdır<sup>9</sup>. Birçok çalışmada IPI'nin NHL hastaları için yüksek prediktif değerde bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir<sup>17</sup>. Ancak IPI sistemi 1995 yılında ilk uygulanmaya başladığında standart tedavi CHOP olması sebebiyle yeni çıkan tedavi modaliteleri sonucunda halen prediktif bir değer olmaya devam edip etmediği sorgulanmaya başlanmış ve aalPI gibi yeni bazı sınıflandırmalar öne sürülmüştür. Ayrıca prognostik faktörlerin öngörebilirliğinin, hastaların değişen temel klinik özelliklerinden dolayı coğrafi alana ve hastanın etnik kökenine bağlı olarak değişmesi de mümkündür<sup>8,14</sup>. Bu çalışmada da Türkiye popülasyonundaki prognostik faktörlerin değerlendirilmesi yapılmıştır. Abdelhamit ve ark. nın çalışmasında klinik evrelemenin ve aalPI skorlarının genel sağ kalım süreleri üzerinde anlamlı etkileri olduğu bulunmuştur<sup>12</sup>. Düşük ve düşük - orta ile yüksek - orta ve yüksek risk hastaların 2 yıllık sağ kalım oranları %89,8 ve %75,8 olarak anlamlı farklı olarak bulunmuş olup evre 1 ve 2 ile evre 3 ve 4 olan hastaların sağ kalım süreleri ise %96,8 ve %68 olarak anlamlı farklı saptanmıştır. Ziepert ve ark. tarafından R-CHOP tedavisi alan 1062 YBBHL hastası üzerine yapılan bir metaanalizde düşük, düşük - orta, yüksek - orta ve yüksek risk grubundaki hastaların 3 yıllık PSK oranları sırasıyla %87, %74, %58,6 ve %55,8 olarak toplam PSK oranı ise %76,4; 3 yıllık GSK oranları sırasıyla %91,4, %80,9, %65,1 %59 olarak toplam GSK oranı ise %81,5 olarak bulunmuştur<sup>18</sup>. R-CHOP ile tedavi edilen hastalarda IPI skorunun %80 güç ile halen geçerli bir prognostik bir evreleme sistemi olduğunu doğrulamış ancak aynı çalışmada birden fazla ekstanodal hastalığın prognozu etkilemediği gösterilmiştir. Shipp ve ark. tarafından 2031 agresif NHL hastası üzerine yapılan çalışmada da prognostik olarak birçok faktör incelenmiştir<sup>19</sup>. Bu faktörler arasında Ann Arbor evrelemesine göre evre 1, 2, 3 ve 4 hastaların 5 yıllık GSK oranları sırasıyla %79, %62, %52 ve %40 olarak, ekstanodal tutulum olmamasının, 1 ve birden fazla tutulum olmasının 5 yıllık GSK oranları sırasıyla %61, %56 ve %40 olarak, aalPI skorlarına göre düşük, düşük-orta, yüksek-orta ve yüksek riskli hastaların 2 yıllık GSK oranları sırasıyla %90, %79, %59 ve %37, 5 yıllık GSK oranları ise %83, %69, %46, %32 bulunmuştur. Çalışmamızda 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım oranları bakılmış, bahsedilen literatür verileriyle uyumlu olarak, yüksek IPI skorlarında ise hem GSK hem de PSK süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmış ve kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Hastalık evresine bakıldığında ise GSK sürelerinde anlamlı farklılık olmasa da evre arttıkça hem GSK hem de PSK oranlarında anlamlı bir azaldığı saptanmıştır. Diğer yandan nodal ve ekstanodal tutulum arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada YBBHL'li hastaların Türkiye popülasyonundaki genel karakteristiği ortaya konulmuş olup risk faktörlerin ise literatür ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu görülmüştür. IPI risk skorlamasının ve Ann Arbor evrelemesinin ise bulunduğu ilk günden günümüze kadar ve farklı tedavi modaliteleri altında dahil halen prognostik faktör olarak önemini koruduğu ve ülkemiz popülasyonunda da geçerli olduğu, bulduğumuz sonuçlarda gösterilmiştir. Risk faktörleri arasında, tedavi süresince en az bir yan etkinin gözlenmesi ve buna etki eden faktörlerin doğrulanması için daha fazla sayıda hasta grubu içeren çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

**Kaynaklar**

1. Morton L.M, Wang SS, Devasa SS, Hartge P, Weisenburger DD and Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States. *Blood*. 2006;107(1):265-76.
2. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4th ed). Lyon: Swerdlow and Campo, 2008;439.
3. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1844-54.
4. 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(6):837-42.
5. 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.
6. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlien M, Guarmazi A et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):571-8.
7. Elstrom RL, Martin P, Rua SH, Shora TB, Furman RR, Ruan J et al. Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity. *Am J Hematol*. 2012;87(4):433-5.
8. Coiffier B. Diffuse large cell lymphoma. *Current opinion in oncology*. 2001;13(5):325-34.
9. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev in Oncol Hemat*. 2013;87(2):146-71.
10. Babu SM, Garg S, Kanakasetty GB, Kuntegowdanahalli LC, Dasappa L, Rao SA. Diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective study from a regional care center in South India. *Indian J Cancer*. 2018;55(1):66.
11. López-Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, Bosch F, Villamor N, Arenillas L et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2797-804.
12. Abdelhamid T, Samra M, Ramadan H, Mehessin M, Mokhtar N. Clinical prognostic factors of diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2011;23(1):17-24.
13. Yang S, Yu Y, Jun-Min L, Jian-Qing M, Qiu-Sheng C, Yu C et al. Reassessment of the prognostic factors of international prognostic index (IPI) in the patients with diffuse large B-cell lymphoma in an era of R-CHOP in Chinese population. *Ann Hematol*. 2009;88(9):863-9.
14. Yoo C, Kim S, Sohn BS, Kim JE, Yoon DH, Huh J et al. Modified number of extranodal involved sites as a prognosticator in R-CHOP-treated patients with disseminated diffuse large B-cell lymphoma. *Korean J intern Med*. 2010;25(3):301.
15. Gogia A, Das CK, Kumar L, Sharma A, Tiwari A, Sharma MC et al. Diffuse large B-cell lymphoma: An institutional analysis. *South Asian J Cancer*. 2018;7(3):200.
16. Riihijärvi S, Taskinen M, Jerkeman M, Leppä S. Male gender is an adverse prognostic factor in B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Eur J Hematol*, 2011;86(2):124-8.
17. Jelcic J, Larsen TS, Maksimovic M, Trajcovic G: Available prognostic models for risk stratification of diffuse large B cell lymphoma patients: Systemic review. *Crit Rev in Oncol Hemat*. [Internet yayını] 2018 November; 133:1-16. Erişim: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.006>
18. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz C, Pfreundschuh M et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-80.
19. Shipp M, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl j Med*. 1993;329:987-94.

---

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu, Onay Tarihi: 17.05.2019  
Onay Karar No: 2019/1859

---