



T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN BURKITT LENFOMA HASTALARINDA BURKITT
LENFOMA ULUSLARARASI PROGNOSTİK İNDEKS (BL-IPI)
KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Başak SAYINALP

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2022

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

**ERİŞKİN BURKITT LENFOMA HASTALARINDA BURKITT
LENFOMA ULUSLARARASI PROGNOSTİK İNDEKS (BL-IPI)
KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Başak SAYINALP

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında değerli fikirleri ve vizyonu ile beni yönlendiren tez danışmanım sayın Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a; çalışma konusunun belirlenmesi ve sonraki süreçlerdeki değerli katkılarından ötürü sayın Prof. Dr. İbrahim Barışta'ya; hasta listesinin belirlenmesindeki katkılarından ötürü sayın Prof. Dr. Ayşegül Üner'e, sayın Doç. Dr. Serkan Akın'a ve Dr. Fatma Gündoğdu'ya;

Hayatımın her anında olduğu gibi tezimin yazım sürecinde de sevgilerini ve desteklerini her daim hissettiğim, beni bugünlere getiren sevgili annem Nilgün Sayınalp'e, sevgili babam Sabri Sayınalp'e, canım kardeşim Bahar'a;

Hep yanımda olan ve olumlu fikirleriyle beni destekleyen sevgili eşim Doruk Arslan'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Sayınalp, B., Erişkin Burkitt Lenfoma Hastalarında Burkitt Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (BL-IPI) Kullanımının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Burkitt lenfoma nadir ancak ölümcül bir non-Hodgkin lenfoma türüdür. Halen ideal bir risk skorlama sistemi bulunmamakta olup yakın zamanda bu hastalığa özgü BL-IPI tanımlanmıştır. Bu çalışmada; Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanelerinde takip edilen Burkitt lenfoma hastalarının temel özelliklerini geriye dönük olarak incelemek, sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri ortaya koyabilmek, BL-IPI ve diğer risk skorlama sistemlerinin etkinliğini değerlendirebilmek amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, 2000-2021 yılları arasında tanı alan hastalar çalışmamıza dahil edilmiş ve primer sonlanım noktaları olarak hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım belirlenmiştir. Toplam 71 hastanın dahil edildiği çalışmamızda, ortanca tanı yaşı 40 (çeyrekler arası aralık: 29-55), ortanca izlem süresi ise 11,4 aydır (en az 0,33, en fazla 243,67 ay). 1 yıllık toplam sağkalım %58, 3 yıllık toplam sağkalım %53, 3 yıllık hastalıksız sağkalım ise %64 olarak hesaplanmıştır. Sağkalıma etki eden faktörler incelendiğinde; tek değişkenli analizlerde ECOG performans skorunun 2 ve üzerinde olması, evre 4 hastalık varlığı, kemik iliği tutulumu, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, LDH yüksekliği, hipoalbuminemi, anemi ve trombositopeninin istatistiksel anlamlı olarak ($p<0,05$) daha düşük 3 yıllık toplam sağkalım ile; evre 4 hastalık varlığı, kemik iliği tutulumu, anemi ve trombositopeninin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük 3 yıllık hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Çok değişkenli analizlerde ise yalnızca ECOG performans skorunun 2 ve üzerinde olması, evre 4 hastalık varlığı, kemik iliği tutulumu ve trombositopeninin dönemsel ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış ($p<0,05$) yarattığı, SSS tutulumunun ise sınırdan anlamlı artışa yol açtığı saptanmıştır ($p=0,067$). BL-IPI'nin sağkalımı etkin olarak öngördürebildiği çalışmamızda desteklenmiştir; ancak bu skorlama sisteminin çalışmamızda da önemli bir risk faktörü olduğu gösterilen hastalık evresini içermemesi üzerinde durulması gereken bir konudur. Gelecekte yapılacak çalışmalarla ileri evre Burkitt lenfoma hastaları için ayrı bir risk skorlama sistemi geliştirilebilir.

Anahtar kelimeler: Burkitt lenfoma, prognoz, hastalıksız sağkalım, risk faktörleri

ABSTRACT

Sayinalp, B., The Efficacy of Burkitt Lymphoma International Prognostic Index (BL-IPI) in Adult Burkitt Lymphoma Patients, Hacettepe University, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2022. Burkitt lymphoma is a rare but severe subtype of non-Hodgkin lymphoma. An ideal risk scoring system peculiar to Burkitt lymphoma is still not available, however BL-IPI has been identified recently. In this study, we aimed to examine the basic characteristics of Burkitt lymphoma patients that have been treated in our institution, to determine the prognostic factors which affect survival and to evaluate the efficacy of BL-IPI and other risk scoring systems in our patient population. In order to do this, patients who were diagnosed with Burkitt lymphoma between 2000 and 2021 were included in this study and disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were determined as the primary endpoints. A total of 71 patients whose median age of diagnosis was 40 (interquartile range: 29-55) and median follow-up time was 11,4 months (minimum 0,33, maximum 243,67 months) were included. 1 year OS was estimated as 58%, 3-year OS as 53%, and 3-year DFS as 64%. Factors affecting survival were examined and in univariate analyses; ECOG performance score ≥ 2 , stage 4 disease, bone marrow involvement, central nervous system (CNS) involvement, LDH higher-than upper limit of normal, hypoalbuminemia, anemia and thrombocytopenia were associated with lower 3-year OS ($p < 0,05$); while stage 4 disease, bone marrow involvement, anemia and thrombocytopenia were associated with lower 3-year DFS ($p < 0,05$). In multivariate analysis, only ECOG performance score ≥ 2 , stage 4 disease, bone marrow involvement and thrombocytopenia were associated with a statistically significant increase in periodical death rate ($p < 0,05$). CNS involvement caused a near significant increase ($p = 0,067$). Our study supports the fact that BL-IPI predicts survival efficiently, however it should be noted that this risk scoring system does not include disease stage which is shown as an important risk factor in our study. A separate risk scoring system for advanced stage Burkitt lymphoma could be developed in the future.

Keywords: Burkitt lymphoma, prognosis, disease-free survival, risk factors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.3. Klinik Tipler, Etyoloji ve Patogenez.....	4
2.4. Klinik Özellikler ve Tanı.....	7
2.5. Evreleme.....	9
2.6. Prognoz.....	9
2.7. Erişkinlerde Tedavi.....	13
2.8. Yanıt Değerlendirme.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	21
3.2. Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Araştırma Grubu.....	21
3.3. Araştırmanın Tipi.....	21
3.4. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları.....	21
3.5. Verilerin Analizi.....	22
BULGULAR.....	23
4.2. Hastalık Özellikleri.....	24
4.3. İzlem ve Tedavi.....	24
4.4. Prognostik Belirteçler.....	31
4.4.1. Tek Değişkenli Analizler.....	31
4.4.2. Çok Değişkenli Analizler.....	34
4.5. IPI ve BL-IPI Risk Skorlama Sistemlerinin Kohortumuzdaki Etkinliği.....	36
5. TARTIŞMA.....	39

SONUÇ ve ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR	49
EKLER.....	57
EK 1: Veri Toplama Formu	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
BL	Burkitt lenfoma
BL-IPI	Burkitt lenfoma <i>International Prognostic Index</i>
BLL	Burkitt-benzeri lenfoma
BT	Bilgisayarlı tomografi
CALGB	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>
DBBHL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr virus
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
GA	Güven aralığı
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases-10</i>
IPI	<i>International Prognostic Index</i>
LDH	Laktat dehidrogenaz
MRD	<i>Minimal residual disease</i>
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi
RT	Radyoterapi
SSS	Santral sinir sistemi

ŞEKİLLER**Sayfa**

Şekil 4.1. NHL IPI Risk Faktörü Sayısına ve Risk Kategorilerine Göre Hastaların Dağılımı	26
Şekil 4.2. BL-IPI Risk Faktörü Sayısına ve Risk Kategorilerine Göre Hastaların Dağılımı	27
Şekil 4.3. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Toplam Sağkalım Grafiği	30
Şekil 4.4. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Hastalıksız Sağkalım Grafiği.....	30
Şekil 4.5. NHL IPI Risk Kategorisine Göre Toplam Sağkalım Grafiği	37
Şekil 4.6. NHL IPI Risk Kategorisine Göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği.....	37
Şekil 4.7. BL-IPI Risk Kategorisine Göre Toplam Sağkalım Grafiği.....	38
Şekil 4.8. BL-IPI Risk Kategorisine Göre Hastalıksız Sağkalım Grafiği	38

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. St Jude Murphy / Ann Arbor Evreleme Sistemleri.....	10
Tablo 2.2. NHL IPI Skorlaması	11
Tablo 2.3. ECOG Performans Skoru.....	12
Tablo 2.4. BL-IPI Skorlaması	13
Tablo 4.1. Hasta Özellikleri	23
Tablo 4.2. Hastalık Özellikleri	25
Tablo 4.3. Tedavi Özellikleri	28
Tablo 4.4. Farklı Tedavi Rejimlerinin Uygulandıkları Tarih Aralıkları, Hasta ve Hastalık Özellikleri	29
Tablo 4.5. Prognostik Belirteçlerin Toplam Sağkalım Üzerine Etkilerinin Tek Değişkenli Analizi	34
Tablo 4.6. Prognostik Belirteçlerin Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkilerinin Tek Değişkenli Analizi	35
Tablo 4.7. Prognostik Belirteçlerin Toplam Sağkalım Üzerine Etkilerinin Çok Değişkenli Analizi.....	35
Tablo 4.8. Farklı risk gruplarına göre toplam sağkalım ve hastalısız sağkalım oranları.....	36

1. GİRİŞ

Burkitt lenfoma (BL) nadir görülen ancak ölümcül seyredebilen agresif bir non-Hodgkin lenfoma (NHL) türüdür. Günümüzde çok ajanlı yoğunlaştırılmış tedavi rejimleriyle sağkalım oranları nispeten daha yüksek olsa da halen relaps/refrakter hastalarda etkin bir tedavi yöntemi yoktur. Özellikle yaşlı hastalarda çok ajanlı tedavi rejimlerine bağlı toksik etkiler sık görülmektedir. Geleneksel olarak kullanılan risk sınıflaması veya NHL’da kullanılan Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), BL hastalarında prognozu öngördürmede yetersiz kalmaktadır. Ayrıca yüksek proliferasyon indeksi nedeniyle hızlı tedavi gerektiren ve dolayısıyla prospektif klinik çalışma planlanması zor bir hastalıktır. Tüm bu sebeplerle kişiye özgü tedavi yaklaşımları geliştirilememektedir.

Yakın zamanda BL’ya özgü BL Uluslararası Prognostik İndeks (BL-IPI) tanımlanmıştır; ancak klinik pratikte kullanıma girebilmesi adına çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, Burkitt-hücreli lösemi hastalarının prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir; ancak kemik iliği tutulumu bu sisteme bir parametre olarak dahil edilmemiştir.

“Erişkin Burkitt Lenfoma Hastalarında Burkitt Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (BL-IPI) Kullanımının Değerlendirilmesi” isimli çalışmamızda amaçlarımız;

- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde takip edilen BL hastalarının geriye dönük olarak temel özelliklerini incelemek ve sağkalım oranlarını belirlemek,
- Sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri ortaya koyabilmek,
- BL-IPI ve diğer risk skorlama sistemlerinin hastalarımızdaki etkinliğini değerlendirebilmektir.

Bu amaçlar doğrultusunda çalışmamızın hipotezleri;

- Yeni tanımlanmış olan BL-IPI risk skorlama sistemi hastanemizde takip edilen BL hastalarında sağkalımı öngördürmede mevcut diğer skorlama sistemlerinden üstündür.

- BL-IPI risk skollama sistemindeki parametrelere ek olarak kemik iliği tutulumu da sağkalımı öngördüren faktörler arasındadır.

Hastanemizde 2000-2021 yılları arasında tanı almış 18 yaş ve üstü BL hastalarının dahil edildiği çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ile BL hastalarında uygun bir risk skollama sisteminin tanımlanmasının ve bunu takiben kişiye özgü ve farklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinin önünün açılacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

BL ilk olarak 1958 yılında Uganda’da çalışmakta olan bir cerrah olan Denis Burkitt tarafından tanımlanmıştır [1]. Burkitt bu bölgede yaşayan çocukların bir kısmında üst ya da alt çene kemiği kaynaklı ve yüzlerinde şekil bozukluğuna yol açan kitleler fark etmiştir. Bazı çocukların ise zaman zaman yüz kemiklerinde tutulumun da eşlik ettiği dev abdominal kitlelerle başvurduğunu gözlemlemiştir. Başlangıçta sarkom olduğu düşünülen bu kitlelerin daha sonradan lenfoma olduğu ve o bölgede yaşayan çocuklarda en sık görülen tümör olduğu anlaşılmıştır. Özellikle malyanın endemik olarak görüldüğü, sık yağış alan bölgelerde sıklığının fazla olduğu gözlemlenmiştir [2]. 1964 yılında Epstein ve arkadaşları bir BL vakasının lenfoblastlarından yapılan hücre kültüründe Epstein-Barr virus (EBV) partiküllerinin varlığını kanıtlamışlardır [3]; bu keşifle bir virusun kanser patogenezinde rol oynadığı ilk kez gösterilmiştir. Başlangıçta Afrika’ya has olarak düşünülse de yıllar içerisinde immünohistokimya ve sitolojide olan gelişmelerin ışığında BL vakalarının dünya genelinde görüldüğü anlaşılmıştır.

2.2. Tanım ve Epidemiyoloji

BL son derece agresif ancak kür şansı olan bir NHL alt tipi olup matür germinal veya post germinal merkez B hücrelerinden köken alır. *MYC* onkogenindeki yenidizilimlerle karakterizedir ve genellikle ektranodal bölgelerde veya akut lösemi formunda karşımıza çıkar. BL hücreleri proliferasyon indeksi yüksek (Ki-67 indeksi yaklaşık %100), monomorfik, orta boyutlu, yuvarlak nükleuslu ve bazofilik sitoplazmalı hücrelerdir, sitoplazmaları genellikle vakuoller bulundurur ve nükleusları çentik ya da katlantı içermez. Mikroskopik görünümü yıldızlı gökyüzü manzarasına benzetilmektedir, bu görünümün sebebi çok sayıda makrofaj tarafından fagosite edilen apoptotik lenfoma hücreleridir [4, 5].

Hematolojik malignitelerin sınıflamasında ve dolayısıyla BL’nin adlandırılmasında yıllar içerisinde değişiklikler meydana gelmiştir. İlk olarak Rappaport sınıflamasında “Az diferansiye lenfositik lenfomalar” [6] içerisinde sınıflanan BL vakaları daha sonra *Working Formulation* sınıflamasında “Küçük

çentiksiz hücreli lenfomalar” başlığı altında yer almıştır [7]. Pleomorfik nükleuslu ve daha büyük ve belirgin nükleoluslara sahip ve diffüz büyük B hücreli lenfomalarla (DBBHL) morfolojik olarak karışabilen atipik vakaların tanımlanmasıyla beraber Revize Avrupa-Amerika Lenfoid Neoplazi sınıflamasında “BL/Burkitt-hücreli lösemi” başlığının yanısıra “Burkitt-benzeri lenfoma” (BLL) başlığı yer almıştır [8]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2001 sınıflamasında BLL yerine “atipik BL” terimi kullanılmıştır [9]. DSÖ 2008 sınıflamasında ise “DBBHL ve BL arasında yer alan indifferansiye B hücreli lenfomalar” başlığı öne sürülmüş ve atipik BL ve BLL vakaları bu başlık altında sınıflandırılmıştır [10, 11]. En güncel sınıflama olan DSÖ 2016 sınıflamasında ise “BL/Burkitt hücreli lösemi” başlığına ek olarak taklitçisi olabilecek üç ayrı duruma yer verilmiştir; “11q aberasyonlu BLL”, “MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 yenidizilimi içeren yüksek dereceli B hücreli lenfoma” ve “başka türlü sınıflandırılmayan yüksek dereceli B hücreli lenfoma” [12]. Hastalığın lösemik formu, geçmişte akut lenfoblastik lösemi (ALL) *French-American-British* sınıflamasında ALL-L3 olarak isimlendirilmiştir [13]; ancak günümüzde bu terim pek kullanılmamaktadır, bu şekilde prezente olan vakalar “Burkitt-hücreli lösemi” olarak isimlendirilmekte ve diğer BL vakalarıyla benzer yaklaşım sergilenmektedir.

BL günümüzde erişkinlerde görülen lenfomaların %1-2’sini, çocukluk çağı lenfomalarının ise yaklaşık %40’ını oluşturmaktadır [5]. Afrika’da halen en sık görülen çocukluk çağı kanseridir. Ülkemizde yapılmış olan tek merkezli bir çalışmada geriye dönük olarak her yaştan 4239 lenfoma hastasının verileri incelenmiş ve BL hastalarının tüm NHL vakalarının %4’ünü oluşturduğu saptanmıştır [14]. Vakaların yaklaşık olarak %80-90’ını erkekler oluşturur. Hollanda Kanser Kayıt Çalışması verilerine göre BL bimodal yaş dağılımı gösterir, 6-10 yaşlar arası pik izlenirken, 60 yaş üzerinde sabit artış gözlenir [15]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre ise ortanca tanı yaşı 45 olup hastaların %30’u 60 yaş üzerindedir [16].

2.3. Klinik Tipler, Etiyoloji ve Patogenez

Endemik, sporadik ve immün-yetmezlik ilişkili olmak üzere üç farklı BL klinik tipi bulunmaktadır; bu tipler coğrafik dağılım, klinik, morfolojik, biyolojik ve moleküler genetik özellikleri açısından farklılık gösterirler.

Endemik BL, Afrika ve Papua Yeni Gine'de malaryanın endemik olduğu bölgelerde görülür. Hemen her vaka EBV ilişkilidir. En sık 4-7 yaş arası çocuklarda görülmektedir, erkek:kadın oranı 2:1 olup sıklıkla çene ve yüz kemiklerinin yanısıra böbrek, gastrointestinal sistem, over, meme ve diğer ektranodal bölgeler tutulur. İnsidans ABD'nin yaklaşık olarak 50 katıdır [2, 12, 17].

Sporadik BL, dünya genelinde görülür ve malaryanın endemik olmadığı bölgelerde baskın olan tiptir. %15-30 vaka EBV ile ilişkilidir [18]. Abdomen, özellikle ileoçekal bölge, sıklıkla tutulur; over, böbrek, omentum, Waldeyer halkası ve diğer bölgeler de tutulabilir, asit veya plevral efüzyon izlenebilir. Puberte veya laktasyonla ilişkili olarak memelerin bilateral tutulumu görülebilir. Lenf nodu tutulumu erişkinlerde çocuklara göre daha sıktır. Erkek:kadın oranı 2-3:1'dir [2, 12].

İmmün-yetmezlik ilişkili BL, sıklıkla *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) ile infekte kişilerde görülür; ancak nakil yapılan hastalar ve konjenital immün yetmezlikli hastalarda da görülebilir. HIV pozitif hastalarda görülen NHL vakalarının %30-40'ını BL oluşturmaktadır ve bu hastalar diğer HIV pozitif NHL hastalarına kıyasla daha genç ve daha yüksek CD4⁺ hücre sayılarına (genellikle >200 hücre/ μ l) sahip kişilerdir [2, 19]. İmmün-yetmezlik ilişkili BL'nın genellikle korunmuş CD4⁺ hücre sayılarına sahip hastalarda görülmesi nedeniyle yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi kullanıma girmesinden sonra da hastalığın prevalansında önemli bir değişiklik olmamıştır [20]. Hastaların %40'ından azı EBV pozitifdir. Lenf nodları, kemik iliği ve abdomen tutulumu görülebilir. Organ nakli sonrası BL gelişim riski 4-5 yıldan sonra artmaktadır, ancak sıklığı HIV ile infekte kişilere göre düşüktür [4].

Endemik BL hastalarında lenfoma hücrelerinin %95'inden fazlasında EBV genomu mevcuttur. Ayrıca, malarya ile endemik BL vakaları arasında kuvvetli bir epidemiyolojik ilişki vardır. Dolayısıyla, EBV ve *Plasmodium falciparum*'un endemik BL'dan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Sporadik BL vakalarının %15-30'u EBV ilişkilidir, düşük sosyoekonomik düzey ve erken EBV enfeksiyonu bu riski arttırmaktadır. EBV-pozitif sporadik BL vakaları sıklıkla erişkindir. İmmün-yetmezlik ilişkili vakaların ise %25-40'ında EBV tanımlanmıştır. EBV'nin CD40 ve B hücre reseptörü taklidi ile B hücre proliferasyonunu artırma, B hücre havuzunu genişleterek sitogenetik değişikliklere zemin hazırlama, epigenetik değişiklikler, apoptozu

engelleme gibi çeşitli yollarla lenfoma gelişimine yol açtığı bilinmektedir [21]. Malarya ise poliklonal B hücre aktivasyonuna yol açar; akut malarya infeksiyonu esnasından EBV-pozitif hücrelerde 5 kat artış olduğu gösterilmiştir [22]. HIV infeksiyonu da, malarya gibi, poliklonal B hücre aktivasyonuna ve EBV-pozitif hücrelerin proliferasyonuna yol açar [2]. Dolayısıyla bu etkenler arasında lenfoma gelişimi açısından sinerjistik etkileşim mevcut olduğu düşünülebilir. Arboviruslar, şistozomiazis, herpes viruslar gibi başka infeksiyöz etkenlerin de BL patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir [21].

BL; BCL6, CD10, CD20, CD45 ve CD79a eksprese eden germinal merkez B hücrelerinden köken alır. Bu hücreler BCL2 ve TdT negatiftir. Karakteristik morfoloji ve immünohistokimyasal özellikler ile tanı çoğu zaman konulabilir; ancak 11q aberasyonlu BLL, başka türlü sınıflanamayan yüksek dereceli B hücreli lenfoma veya *MYC* yenidiziliminin izlendiği DBBHL gibi patolojilerden ayırt edebilmek için genomik incelemeye ihtiyaç duyulur [23]. En önemli genomik özellik *MYC* translokasyonudur. *MYC* hücre siklusunun düzenlenmesinde, apoptozda, hücre büyümesi ve farklılaşmasında görevli pek çok proteinin transkripsiyonunu etkileyen onkojenik bir transkripsiyon faktörüdür. Vakaların yaklaşık %80'inde t(8;14)(q24;q32) yenidizilimi (*MYC-IGH*) izlenir [24]. Daha nadir olarak t(2;8) (*MYC-IGK*) ve t(8;22) (*MYC-IGL*) görülür, bazı vakalarda ise *MYC* translokasyonu yoktur; bu durumun kriptomik rearanjmanlara bağlı olduğu düşünülmektedir [25]. Kromozom 8 ve 14 üzerinde hastalığın klinik tipine göre farklılık gösteren kırılma noktaları tanımlanmıştır [17]. Germinal merkezde *MYC* geçici olarak *light zone* hücrelerinde eksprese olur, hücreler *dark zone*'a geçtiklerinde *MYC* ekspresyonu BCL6 tarafından inhibe edilir. *MYC-IGH* yenidizilimi BCL6 bağlanma bölgelerini ortadan kaldırır, dolayısıyla *MYC* ekspresyonu baskılanamaz ve aşırı ekspresyon gerçekleşir [23].

MYC translokasyonlarının yanısıra *MYC* (vakaların %70'inde), TP53 (vakaların %35'inde) ve başka gen mutasyonlarının da BL patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir [23, 25]. TCF3 transkripsiyon faktörü, germinal merkez *dark zone*'da meydana gelen proliferasyonun başlıca düzenleyicisidir ve ID3 proteini TCF3'ü inhibe eder. *ID3* ve *TCF3* mutasyonları; sporadik BL vakalarının %70-90'ında, endemik vakaların %40'ında ve immün-yetmezlik ilişkili vakaların %67'sinde gösterilmiştir. Ayrıca, BL vakalarının yaklaşık %30'unda *CCND3* mutasyonu

görülmektedir, bu mutasyon hücre içi siklin D3 miktarında artışa ve hücre siklusunda düzensizliğe yol açar. [26-28] Tüm bunlara ek olarak, BL hücre hattı ve hayvan modellerinde PI3K-AKT-mTOR yolağının tonik aktivitesi gösterilmiştir. TCF3 mutasyonlarının da PI3K sinyal yolağını aktive ettiği bilinmektedir [23]. Yakın zamanda, tüm genom sekanslama çalışmaları BL hastalarında *IGLL5*, *BACH2*, *SIN3A* ve *DNMT1* gibi başka genlerin de mutasyona uğradığını göstermiştir [29]. Ayrıca, EBV enfeksiyonunun artmış mutasyon yükü ve aberan somatik hipermutasyonlarla karakterize spesifik bir genomik fenotipe yol açtığı yine tüm genom sekanslama ve transkriptom analizleriyle ortaya konmuştur [25].

2.4. Klinik Özellikler ve Tanı

BL hastaları genellikle ekstrasnodal hastalıkla tanı alırlar. Endemik BL'da %70 oranında çene veya diğer yüz kemikleri tutulur. Ekstrasnodal tutulum çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır [5], nodal tutulum ise immün-yetmezlik ilişkili hastalıkta sık görülür. En sık tutulan yer abdomendir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, bağırsak obstrüksiyonu, gastrointestinal kanama, akut apandisit veya invajinasyonu taklit eden semptom ve bulgular görülebilir. Genellikle bağırsaklar -en sık ileoçekal bölge- veya intraabdominal lenf nodları tutulur, ancak böbrek, pankreas, karaciğer, dalak, meme, over, tiroid veya tükrük bezi tutulumları da izlenebilir. Tanı anında hastalar genellikle *bulky* (>10 cm) hastalığa ve yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) ve ürik asit seviyelerine sahiptir. Kısa *doubling* zamanına (24-48 saat) bağlı yüksek tümör yükü mevcuttur. %22 hastada B semptomları mevcuttur. Kemik iliği tutulumu %30-38 oranında, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ise %13-17 oranında görülür. SSS tutulumu olan hastalarda leptomeningeal tutulum, parankimal tutulumu göre daha sıktır [30]. Burkitt-hücreli lösemi ise kemik iliği ve periferik kan tutulumuyla karakterizedir, erkeklerde daha yaygın olarak görülür ve tanı anında ya da hastalığın erken döneminde SSS tutulumuna sebep olur. Kemoduyarlılığının yüksek olması nedeniyle tedavi başlanan hastalarda tümör lizis sendromu sık görülmektedir [12, 17].

Tutulan organlar makroskopik olarak balık eti görünümünde kitlelerle infiltrate edilmiştir, genellikle kanama ve nekroz eşlik eder. Komşu organ ve dokularda kompresyon ve/veya infiltrasyon izlenir. Mikroskopik olarak ise orta boyutlu, yaygın monoton bir büyüme paterni sergileyen, yuvarlak nükleuslu, koyu bazofilik

sitoplazmalı hücreler izlenir. Nükleus içinde kümelenmiş kromatin ve multipl bazofilik, orta boyutlu ve parasantral yerleşimli nükleoluslar mevcuttur. Sitoplazmada genellikle lipid vakuoller bulunur, bunlar ince iğne aspirasyon sitolojilerinde veya imprint preparatlarda daha iyi gözükür. Tümör hücrelerinin proliferasyon indeksi ve spontan apoptoz oranı çok yüksektir. Apoptotik hücrelerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesine bağlı “yıldızlı gökyüzü görünümü” mevcuttur. Bazı vakalarda florid granülomatöz reaksiyon mevcuttur ve bu durum tanıyı güçleştirir. Bu vakalar genellikle sınırlı ve iyi prognozlu hastalıkla karakterizedir [31-33]. Bazı vakalarda ise klinik, immüfenotipik ve moleküler özellikler BL tanısını desteklemekle beraber nükleer pleomorfizm izlenebilir. Bu vakalarda nükleoluslar daha belirgin ve sayıca daha azdır. Özellikle immün-yetmezlik ilişkili BL vakalarında ise, tümör hücrelerinde eksentrik sitoplazma ve tek nükleolus ile karakterize plazmasitoid farklılaşma görülebilir [2, 12].

Tümör hücreleri genellikle orta-yüksek düzeyde hafif zincir tipinde yüzey IgM eksprese ederler. CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5 gibi B hücre antijenleri ve CD10 ve BCL6 gibi germinal merkez belirteçleri pozitifdir. CD38, CD77 ve CD43 de sıklıkla pozitifdir. Hemen hemen tüm BL vakalarında MYC proteini neoplastik hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilir. Hücrelerin %100'e yakınında Ki-67 pozitifdir; CD5, CD23, CD138, BCL2 ve TdT ise negatifdir. Özellikle yaşlı hastalarda farklı immüfenotipler görülebilir; bu hastalarda CD5 ekspresyonu, CD10 negatifliği, zayıf BCL2 ekspresyonu gibi farklılıklar tanımlanmıştır. Hastalığın moleküler olarak en önemli özelliği kromozom 8q24'te bulunan MYC geninin 14q32'de bulunan IGH lokusuna translokasyonudur (t(8;14)), daha nadir olarak %15 vakada 2p12 (IGK) ve %5 vakada 22q11 (IGL) lokuslarına da translokasyon (t(2;8), t(8;22)) izlenebilir. MYC translokasyonları BL'ya özgü değildir, başka lenfomalarda da izlenebilir. 1q, 7, 12 kazanımı; 6q, 13q32-34, 17p kaybı gibi başka kromozomal anormallikler de BL'da tanımlanmış olup hastalığın ilerlemesinde rol alabilirler [12]. Yaklaşık %10 vakada floresan *in situ* hibridizasyon yöntemiyle MYC yenidizilimi gösterilemez, bunun büyük ölçüde kullanılan *break-apart* problemlerinin tüm translokasyonları saptayabilir özellikte olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir [5]. Bu durumun diğer bir nedeninin tümör hücrelerinde MYC amplifikasyonu veya MIR34B azalması gibi farklı mekanizmalarla MYC ekspresyonunun artırılması olduğu düşünülmektedir [34].

Dolayısıyla tipik klinik, morfolojik ve fenotipik bulguların olduğu vakalarda *MYC* yenidiziliminin gösterilememesi tanıyı dışlamamaktadır.

2.5. Evreleme

BL tanısı konulduktan sonra hızlıca evreleme yapılmalı ve tedaviye 48 saat içinde başlanmalıdır. Evreleme pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), konvansiyonel bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ile yapılabilir. PET/BT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü farklı çalışmalarda gösterilmiştir [35-37], ancak uygulanmadığı durumlarda tedavi geciktirilmemelidir. Ayrıca SSS veya kemik iliği tutulumu PET/BT ile gösterilemeyebilir, bu nedenle kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara tanı anında kemik iliği biyopsisi ve lomber ponksiyon yapılmalı, gerekli hastalara kranial MRG uygulanmalıdır [38].

Günümüzde evreleme Ann Arbor veya St Jude/Murphy sistemlerine göre yapılır [5] (Tablo 2.1.). Hastaların yaklaşık %30-40'ı sınırlı evre (evre 1-2), %60-70'i ise yaygın hastalık (evre 3-4) ile tanı alır [2]. Klinik çalışmalarda sıklıkla tüm lenfomalar için geçerli olan Ann Arbor sistemi kullanılır; ancak ektranodal tutulumun derecesini tam olarak tanımlayamadığı gerekçesiyle bu sistemi yetersiz bulan ve diğer sistemin kullanılması gerektiğini savunan araştırmacılar da mevcuttur. Burada dikkate alınması gereken bir nokta, St Jude/Murphy sisteminin tanımlandığı dönemde cerrahinin tanı ve tedavi amacıyla sık kullanılıyor oluşudur; ancak günümüzde BL tedavisinde rutin olarak *debulking* cerrahisi yapılmamaktadır; çünkü erken cerrahinin lokal komplikasyonları ve ölüm oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, St Jude/Murphy sistemi, DSÖ sınıflamasından farklı olarak, Burkitt-hücreli lösemiye ayrı bir hastalık olarak ele alır [17]. Tüm bu nedenlerle, bu sistemi günümüz vakalarına uyarlamak güçtür ve Ann-Arbor sistemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.6. Prognoz

Yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesiyle BL hastalarında toplam sağkalım %70'in üzerinde rapor edilmektedir [39]; ancak Burkitt-hücreli lösemi hastalarında sağkalım daha düşüktür ve bunun ileri evre hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir [40]. NHL hastalarının prognozunu öngörmede ve risk sınıflamasında kullanılan

Tablo 2.1. St Jude Murphy / Ann Arbor Evreleme Sistemleri

	St Jude/Murphy	Ann Arbor
Evre 1	Tek bir nodal veya ektranodal bölgede tutulum (mediasten veya abdomen dışı)	Tek bir nodal veya ektranodal bölgede tutulum
Evre 2	Diafragmanın tek tarafında iki veya daha fazla nodal bölgede tutulum Evre 2R: Rezektabl intraabdominal hastalık	Diafragmanın tek tarafında iki veya daha fazla nodal bölgede tutulum <i>veya</i> Bir ekstralatif bölgenin lokalize tutulumu ve diafragmanın aynı tarafında bir veya daha fazla nodal bölgede tutulum (2E)
Evre 3	Diafragmanın farklı taraflarında iki veya daha fazla nodal bölgede tutulum <i>veya</i> Primer intratorasik tümör Paraspinal veya epidural tümör Yaygın intraabdominal hastalık Evre 3A: Lokalize non-rezektabl abdominal hastalık Evre 3B: Yaygın multi-organ tutulumlu intraabdominal hastalık	Diafragmanın farklı taraflarında iki veya daha fazla nodal bölgede tutulum Dalak tutulumu varsa evre 3S Lokalize ektranodal tutulum varsa evre 3E
Evre 4	SSS veya kemik iliği tutulumu	Bir veya daha fazla ektranodal bölgenin diffüz veya dissemine tutulumu

IPI (Tablo 2.2.) [41], BL hastalarında yetersiz kalmaktadır; çünkü hastaların yalnızca %25'inin 60 yaş üzerinde olduğu, LDH'nin yaklaşık %75 hastada yüksek olduğu ve hafif yükselmelerin (3 katın altında) prognostik öneme sahip olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca çoğu hasta ileri evrede tanı almakta ve birden fazla ektranodal tutulumla karşımıza çıkmaktadır, ancak bu değişkenlerin prognozla ilişkili olmadığı gösterilmiştir [42, 43].

Tablo 2.2. NHL IPI Skorlaması

<p><u>Prognostik Faktörler</u></p> <p>Yaş > 60</p> <p>ECOG Performans skoru ≥ 2</p> <p>LDH > 1 x normal</p> <p>Ektranodal tutulum > 1</p> <p>Ann-Arbor evre 3 veya 4</p>
<p><u>Risk Kategorileri (Var olan faktör sayısına göre)</u></p> <p>Düşük (0 veya 1)</p> <p>Düşük – orta (2)</p> <p>Yüksek – orta (3)</p> <p>Yüksek (4 veya 5)</p>

BL hastaları geleneksel olarak düşük riskli ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrılır [44, 45]. Düşük risk grubu lokalize nodal hastalığı ve LDH seviyesi normal aralıkta olan hastaları içerir; ancak hastaların çok az bir kısmı (yaklaşık %10) bu grupta bulunmaktadır. Hastaların önemli bir kısmı (>%85-90) yaygın hastalıkla karakterizedir ve yüksek risk grubunda yer alır. Yaş, performans durumu, kemik iliği veya SSS tutulumu gibi başka faktörlerin de prognozu etkilediği farklı çalışmalarda gösterilmiştir [42, 46]; ancak bu parametrelerin dahil edildiği kapsamlı ve BL'ya özgü bir prognostik indeks yakın zamana kadar geliştirilmemiştir. Bunun yanı sıra; hastaların düşük veya yüksek risk şeklinde sınıflanması verilen tedavi rejimini genellikle etkilememekte, çoğu hasta risk grubundan bağımsız olarak yüksek yoğunluklu rejimlerle tedavi edilmektedir, bu nedenle hastaya özgü tedavi

yaklaşımlarının geliştirilmesini sağlayacak bir risk skorlama sistemine ihtiyaç duyulmaktadır.

Olszewski ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli retrospektif bir çalışmada, erişkin BL hastalarında (sporadik ve immün yetmezlik ilişkili hastalığı olanlarda) prognozu daha iyi öngörme ve tedavi modalitelerine yön verme amacıyla bir indeks geliştirilmiştir ve BL-IPI olarak adlandırılmıştır (Tablo 2.4.). Aday prognostik değişkenler arasında; yaş ≥ 40 olması, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans skoru ≥ 2 olması (Tablo 2.3.), serum LDH düzeyinin normalin üst sınırınının 3 katından fazla olması ve SSS tutulumu, eşit ağırlığa sahip bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir ve bu risk faktörlerinin varlığına göre hastalar düşük (hiç risk faktörü olmayan), orta (bir risk faktörü olan) ve yüksek (≥ 2 risk faktörü) risk gruplarına ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 1090 hastanın %18'i düşük risk, %36'sı orta risk ve %46'sı yüksek risk grubunda bulunmuştur ve bu grupların 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %92, %72 ve %53 olarak saptanmıştır.

Tablo 2.3. ECOG Performans Skoru

Performans skoru	Tanım
0	Tam aktif, hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir.
1	Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir.
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebilir.
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanır, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında sandalyeye veya yatağa bağımlı.
4	Kendi bakımını yapamaz, tam olarak sandalyeye veya yatağa bağımlı.

Tablo 2.4. BL-IPI Skorlaması

<p><u>Prognostik Faktörler</u></p> <p>Yaş \geq 40</p> <p>ECOG Performans skoru \geq 2</p> <p>LDH $>$ 3 x normal</p> <p>SSS tutulumu</p>
<p><u>Risk Kategorileri (Var olan faktör sayısına göre)</u></p> <p>Düşük (0)</p> <p>Orta (1)</p> <p>Yüksek (\geq 2)</p>

Burada dikkati çeken bir nokta; geleneksel sınıflamada hafif yükselmiş serum LDH seviyesine ve/veya ileri evre hastalığa sahip hastalar yüksek riskli olarak sınıflanırken, BL-IPI sınıflamasında bu hastaların önemli bir kısmının düşük riskli gruba dahil ediliyor olmasıdır. Düşük risk grubunda azaltılmış yoğunluklu tedavi seçeneklerinin gündeme geleceği öngörülmektedir, ancak bunun için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmada vurgulanan bir diğer nokta ise BL-IPI'nin geleneksel IPI'den farklılaşan yönleridir (hafif LDH yüksekliklerini dışlaması ve yaş sınırını 40 olarak belirlemesi). Ayrıca, beklenilen aksine kemik iliği tutulumu tek değişkenli analizlerde kötü prognozla ilişkili olarak bulunurken, çok değişkenli analizlerde kötü prognozla ilişkisi gösterilememiştir [43].

2.7. Erişkinlerde Tedavi

Yüksek proliferasyon indeksi sayesinde BL oldukça kemosensitif bir tümördür ve yalnızca kemoterapi ile kürün sağlandığı ilk kanserlerden biri olmuştur. BL hastaları tarihsel olarak DBBHL tedavisinde kullanılan CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) gibi standart rejimlere metotreksat eklenmesi ile tedavi edilirken, bu tarz rejimlerin yetersiz kalmaları ve başarısızlık oranlarının yüksek olmasıyla nedeniyle tedavide 1980'li yılların sonundan itibaren yoğunlaştırılmış çok ajanlı kemoterapi rejimleri tercih edilmektedir [47].

1996 yılında Magrath ve arkadaşları tarafından CODOX-M/IVAC (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, metotreksat, ifosfamid, sitarabin, etoposid) rejiminin BL tedavisinde denendiği bir çalışma yayımlanmıştır [48]. Bu rejim, SSS hastalığını önlemek ve/veya tedavi etmek amacıyla hem yüksek dozda sistemik hem de intratekal olarak uygulanan metotreksat ve sitarabin içermektedir. Çalışmaya 21 çocuk ve 20 erişkin hasta (ortanca yaş: 25) dahil edilmiş olup düşük riskli (normal LDH düzeyine sahip ve tek bir alanda <10 cm boyutunda veya tamamen rezektabl intraabdominal hastalığı olan) hastalar 3 siklus CODOX-M ile; geriye kalan yüksek riskli hastalar ise 2 tur dönüşümlü CODOX-M ve IVAC ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 2 yıllık olaysız sağkalım %92 olarak bulunmuştur. Bunu izleyen çalışmalar ise ortanca yaşın daha yüksek olduğu hasta gruplarında yapılmış olup özellikle ciddi kemik iliği baskılanması gibi toksisite oranlarında gözlenen artışa bağlı olarak bu çalışmalarda tedavi başarısı daha düşük saptanmıştır. Mead ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yayımlanan ve 52 hastanın (ortanca yaş: 35) dahil edildiği bir çalışmada 2 yıllık toplam sağkalım %73 olarak bulunmuştur [49]. Hasta grubunun %20'sinin toksisite nedeniyle tedaviyi tamamlayamaması nedeniyle, aynı grup tarafından 2008 yılında metotreksat ve sitarabin dozlarının azaltıldığı modifiye bir rejimin uygulandığı ve 53 hastanın (ortanca yaş: 37) dahil edildiği ikinci bir çalışma yayımlanmıştır; ancak bu defa 2 yıllık toplam sağkalım %67 oranında bildirilmiştir [50]. 2011 yılında ise Barnes ve arkadaşları tarafından CODOX-M/IVAC rejimine rituksimab eklenmesinin etkisi 80 hastalık retrospektif bir analizde incelenmiştir. Rituksimab alan hastalarda daha az relaps, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalımda ise iyileşme izlenmiştir [51].

MD Anderson Kanser Merkezi tarafından pediatrik ALL tedavi rejimlerinden modifiye edilerek tasarlanan hiperCVAD (hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon ile dönüşümlü yüksek doz metotreksat ve sitarabin), tedavide kullanılan bir diğer seçenektir. İlk olarak 26 hasta (ortanca yaş: 58) üzerinde denenmiş olup sonuçları 1999'da yayımlanan çalışmada 3 yıllık toplam sağkalım %49 olarak bulunmuştur [52]. Ortanca yaşın da yüksek olmasının etkisiyle bu çalışmada tedavi ilişkili mortalite %19 olarak hesaplanmıştır. 2006 yılında yayımlanmış olan ve toplamda 31 hastanın (ortanca yaş: 46) dahil edildiği başka bir çalışmada ise tedaviye

rituksimab eklenmiş ve 3 yıllık toplam sağkalım %89 olarak bulunmuştur, hiçbir hastada tedavi ilişkili mortalite izlenmemiştir [53].

Kanser ve Lösemi Çalışma Grubu B (CALGB) tarafından 2000'li yılların başlarında benzer bir tedavi rejimi geliştirilmiştir [54]. Hastalara siklofosfamid ve prednizon ile pre-tedavi uygulanmış ve 3 tur olarak ifosfamid, metotreksat, vinkristin, sitarabin, etoposid, deksametazon ile dönüşümlü siklofosfamid, metotreksat, vinkristin, doksorubisin, deksametazon verilmiştir. İlk başta hastalara toplam 12 doz intratekal tedavi ve 2400 cGy kranial radyoterapi (RT) de uygulanırken, ciddi nörotoksisite gelişmesi nedeniyle intratekal tedavi sayısı 7'ye düşürülmüş ve RT yalnızca tanı anında kemik iliği tutulumu olan hastalara uygulanmıştır. Sonuçları 2004 yılında yayımlanmış olan çalışmanın ilk kısmına 52 (ortanca yaş: 44), ikinci kısmına 49 (ortanca yaş: 50) hasta dahil edilmiştir ve ilk grupta 3 yıllık toplam sağkalım %54, ikinci grupta ise %50 olarak hesaplanmıştır. Tedavi ilişkili mortalite tüm kohortta %11 olarak bulunmuştur. Tedaviye rituksimabın dahil edildiği ve 2014 yılında yayımlanmış olan bir çalışmaya ise 105 hasta (ortanca yaş: 44) dahil edilmiş olup 2 yıllık toplam sağkalım %78, tedavi ilişkili mortalite %7 olarak bulunmuştur [55].

Pediyatrik ALL tedavi rejimlerinden modifiye edilerek geliştirilen Fransız *lymphome malin B* (LMB) rejiminde ise hastalar 3 risk grubuna göre tedavi edilmiştir; grup A (düşük risk): rezektabl evre 1 veya intraabdominal evre 2 hastalık, grup B (orta risk): düşük veya yüksek risk grubuna dahil olmayan hastalar, grup C (yüksek risk): kemik iliği ve/veya SSS tutulumu olan hastalar [56]. Grup A COPAD (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) rejimiyle tedavi edilmiştir. Grup B ve C'ye ise öncelikle siklofosfamid, vinkristin ve düşük doz steroid ile pre-terapi uygulanmış ve ardından Grup B'ye yüksek doz metotreksat ve sitarabin de içeren COPADM/CYM toplamda 5 siklus, Grup C'ye ise intratekal metotreksat ve sitarabinin yanısıra yüksek doz metotreksat, sitarabin ve etoposid de içeren COPADM/CYVE toplam 8 siklus şeklinde uygulanmıştır. SSS tutulumu olan hastalara 24 Gy dozunda kranial RT uygulanmıştır. Çalışmaya toplamda 72 hasta (ortanca yaş: 33) dahil edilmiş olup sonuçları 2005 yılında yayımlanmıştır. 2 yıllık OS %70 ve tedavi ilişkili mortalite %4 olarak bulunmuştur. 2016 yılında Ribrag ve arkadaşları tarafından yapılmış olan randomize kontrollü bir faz 3 çalışmada ise 260 BL hastasında LMB rejimine rituksimab eklenmesinin etkinliği incelenmiş ve 3 yıllık olaysız sağkalım rituksimab

kolunda %75, diğerk kolda %62, 3 yıllık toplam sağkalım ise rituksimab kolunda %83, diğerk kolda %70 bulunmuştur [39]. İki grup arasında yan etkiler açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Doz ayarlı R-EPOCH (rituksimab, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin) infüzyon kemoterapisi ise Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından geliştirilmiştir ve daha az toksik bir rejimdir [57]. 19'u sporadik, 11'i immün-yetmezlik ilişkili BL olmak üzere toplam 30 hastanın (ortanca yaş: 33) dahil edildiği bir çalışmada hastalara tam remisyon sağlandıktan sonra sporadik gruba 2 siklus (toplam 6-8 siklus) ve immün-yetmezlik ilişkili gruba 1 siklus daha (toplam 3-6 siklus) tedavi alacak şekilde uygulama yapılmıştır. SSS tutulumu olan hastalara ek doz verilmek suretiyle tüm hastalara 8 doz intratekal metotreksat uygulanmıştır. Sonuçları 2013'te yayımlanan çalışmada hastalar 6 yıldan uzun süre izlenmiş ve toplam sağkalım HIV-negatif grupta %100, HIV-pozitif grupta %90 olarak raporlanmıştır. Hiçbir hastada tedavi ilişkili mortalite izlenmemiştir. 2020'de yayımlanan bir başka çok merkezli çalışmaya ise toplam 113 hasta (ortanca yaş: 49) dahil edilmiş olup hastalar risk açısından iki gruba ayrılmıştır; düşük risk: evre 1 veya 2, ECOG performans skoru 0 veya 1, LDH düzeyi normal, tümör boyutu <7 cm; yüksek risk: evre 3 veya 4, ECOG performans skoru ≥ 2 , LDH düzeyi yüksek, tümör boyutu ≥ 7 cm [58]. Düşük riskli hastalara SSS profilaksisi olmaksızın 3 siklus, yüksek riskli hastalara ise SSS profilaksisi ile birlikte 6 siklus doz ayarlı R-EPOCH verilmiştir, SSS tutulumu olanlarda intratekal tedavi uzatılmıştır. Ortanca izlem süresi yaklaşık 5 yıl olan bu çalışmada toplam sağkalım %87 olarak bulunmuştur, tedavi ilişkili mortalite ise %4 olarak rapor edilmiştir.

BL tedavi rejimlerinin kıyaslandığı randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Oosten ve arkadaşları tarafından Hollanda'da yapılmış ve 2017'de yayımlanmış retrospektif bir çalışmada 8 merkezden toplam 105 hastanın verileri incelenmiş ve 36 hastanın LMB, 19 hastanın *Berlin-Frankfurt-Münster* (BFM), 29 hastanın *Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group* (HOVON), 21 hastanın ise CODOX-M/IVAC rejimleriyle tedavi edildiği belirlenmiştir [59]. BFM rejimi, *German Multicenter Study Group for Adult ALL* (GMALL) tarafından erişkin B hücreli ALL tedavisi için geliştirilmiş bir rejimdir [60]. HOVON rejimi ise *Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group* tarafından erişkin BL, BLL ve

lenfoblastik lenfoma için geliştirilmiştir ve yüksek doz ardışık kemoterapiyi takiben otolog kök hücre naklini içerir [61]. Çalışmaya Hollanda'da BL tedavisinde sık kullanıldıkları için bu dört rejim dahil edilmiştir ve sonuçta hem 5 yıllık progresyonsuz sağkalım hem de 5 yıllık toplam sağkalım %69 olarak rapor edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi ilişkili toksisite de gruplar arasında benzerdir, yalnızca hepatotoksitenin CODOX-M/IVAC grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Evens ve arkadaşları tarafından ABD'de yapılmış ve 2021'de yayımlanmış retrospektif bir çalışmada ise 30 merkezden toplam 641 hastanın verileri incelenmiş ve CODOX-M/IVAC, hiperCVAD ve doz ayarlı R-EPOCH'un en sık kullanılan üç rejim olduğu belirlenmiştir, bu rejimler arasında da 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım oranlarının benzer olduğu raporlanmıştır [30].

GMALL-B-ALL/NHL2002 erişkin BL hastalarında tedaviye rituksimab eklenmesinin etkinliğini araştıran ve bugüne dek yapılmış en geniş prospektif çok merkezli randomize olmayan çalışmadır [62]. Çalışmaya dahil edilen hastalara siklofosfamid ve prednizon ile yapılan pre-terapiyi takiben yüksek doz metotreksat, sitarabin, siklofosfamid, etoposid, ifosfamid, steroid ve intratekal tedaviyi içeren 5'er günlük kemoterapi iki haftada bir ve toplamda 6 siklus olacak şekilde verilmiştir. Rituksimab her siklusun başında kemoterapiden bir gün önce olacak şekilde ve siklusların bitimini takiben üçüncü ve altıncı haftalarda uygulanmıştır. 55 yaşın üzerindeki hastalara azaltılmış dozlar uygulanmış olup tanı anında SSS tutulumu olan hastalara 24 Gy SSS radyoterapisi, tanı anında boyutu 7.5 cm'in üzerinde mediastinal kitlesi olan hastalara ise 36 Gy mediastinal radyoterapi uygulanmıştır. Çalışmaya toplam 225 BL ve 138 Burkitt-hücreli lösemi hastası (ortanca yaş: 42) dahil edilmiş olup 5 yıllık toplam sağkalım %80 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %71 olarak hesaplanmıştır.

2015 yılında yayımlanan ve biri randomize kontrollü beşi retrospektif olmak üzere toplam altı çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde rituksimabın BL tedavisindeki etkinliği araştırılmış olup rituksimab içeren rejimler alan grupta daha yüksek 2 yıllık toplam sağkalım (HR: 0.62, %95 GA: 0.45-0.85, p=0,003) ve daha yüksek 2 yıllık progresyonsuz sağkalım (HR: 0.46, %95 GA: 0.43-0.50, p<0,001)

izlenmiştir [63]. Tedavi ilişkili mortalite açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır.

Profilaksi almayan BL hastalarının %30-50'sinde SSS tutulumu geliştiği gösterilmiştir [64], ancak SSS profilaksisi veya tutulumunun tedavisi için optimal strateji net değildir. Pek çok rejimde intratekal kemoterapi beraberinde kan beyin bariyerini aşabilmesi nedeniyle yüksek doz metotreksat ve sitarabin verilir. Sık kullanılan bir rejim olan doz ayarlı R-EPOCH'da ise yalnızca intratekal kemoterapi verilmektedir. 2020'de yayımlanmış olan çok merkezli R-EPOCH çalışmasında intratekal profilaksi alan yüksek riskli hastaların yalnızca %2'sinde SSS relapsı izlenmiştir, ancak SSS tutulumu olan hastalarda daha kötü sonuçlar elde edilmiştir [58]. Dolayısıyla tanı anında SSS tutulumu olan hastalarda CODOX-M/IVAC gibi yüksek doz metotreksat ve sitarabin içeren rejimler önerilmektedir [47].

Tedavi ilişkili mortalite riski özellikle komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda artmaktadır, bu nedenle yaşlı hastalarda yoğunlaştırılmış rejimler tercih edilirken dikkatli olunmalıdır. Evens ve arkadaşları tarafından yapılmış olan retrospektif çalışmada tedavi rejiminden bağımsız olarak 60 yaş ve üzerindeki hastalarda tedavi ilişkili mortalite %13-17 olarak bulunmuştur, en sık ölüm sebebi sepsistir [30]. Doz ayarlı R-EPOCH veya CODOX-M/IVAC tedavilerine kıyasla hiperCVAD rejimini alanlarda daha yüksek tedavi ilişkili mortalite görülmüştür. Çok merkezli R-EPOCH çalışmasında ise dahil edilen hastaların ortalama yaşı 49 olup hastaların %62'si 40 yaş ve üzerindedir ve bu hastalarda doz ayarlı R-EPOCH'un uygun bir tedavi yaklaşımı olduğu bildirilmiştir [58].

2013 yılında yayımlanmış olan bir retrospektif analizde ise 1985-2007 yılları arasında hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan 241 BL hastasının verileri incelenmiştir [65]. Otolog nakil yapılan hasta sayısının yıllar içerisinde azaldığı, yalnızca %19'unun 2001 yılı sonrasında yapıldığı bildirilmiştir. İlk tam remisyonda yapılan otolog nakiller için 5 yıllık toplam sağkalım %83 ve progresyonsuz sağkalım %50 olarak bulunmuştur. Allojeneik naklin ise daha ziyade yüksek riskli ve ileri evre hastalığı olan hastalara yapıldığı bildirilmiştir ve ilk tam remisyon esnasında yapılan allojeneik nakiller için 5 yıllık toplam sağkalım %53 ve progresyonsuz sağkalım %50 olarak rapor edilmiştir. Dolayısıyla hematopoietik kök hücre naklinin günümüzde

kullanılan çok ajanlı yoğunlaştırılmış kemoterapi rejimlerine ek bir avantaj sağlamadığı, bu nedenle yaygın olarak tercih edilmediği, ancak ileri evre hastalığı olan hastalarda bir kurtarma seçeneği olabileceği vurgulanmıştır. 2016 yılında Malkan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise R-hiperCVAD ile tedavi edilen ileri evre hastalığa sahip Burkitt-hücreli lösemi hastalarında görülen PFS oranlarının allojeneik nakil yapılan ALL hastalarınıninkiyle benzer olduğu gösterilmiştir [40].

Relaps/refrakter BL hastalarının prognozu oldukça kötüdür. Short ve arkadaşları tarafından yapılmış olan retrospektif bir çalışmada 145 BL veya yüksek dereceli B hücreli lenfoma hastasının verileri incelenmiş ve 35 hastanın relaps/refrakter hastalığı olduğu görülmüştür [66]. Kurtarma rejimi olarak hiperCVAD, ICE (ifosfamid, karboplatin ve etoposid), EPOCH ve MOAD (metotreksat, vinkristin, pegile L-asparajinaz ve deksametazon) uygulanmıştır. 3 hastaya otolog, 3 hastaya allojeneik olmak üzere 6 hastaya kök hücre nakli uygulanmıştır. Kurtarma tedavisi sonrası tam remisyon ancak %29 hastada sağlanabilmiş ve ortalama toplam sağkalım süresi 2,8 ay olarak bulunmuştur.

Özellikle relaps/refrakter veya yoğunlaştırılmış tedavileri tolere edemeyen BL hastaları için yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır; ancak hastalığın hem nadir olması hem de acil tedavi gerektirmesi nedeniyle fazla sayıda klinik çalışma yapılamamaktadır. CD19'u hedefleyen kimerik antijen reseptör T hücreleri, B ve T hücrelerini eş zamanlı uyaran bispesifik antikörler ve PI3K inhibitörleri, CDK6 inhibitörleri, MYC inhibitörleri gibi genomik lezyonları hedefleyen tedaviler umut vadeden yaklaşımlar arasındadır, bu konularda çalışmalar devam etmektedir [47].

2.8. Yanıt Değerlendirme

Spesifik bir tedavi rejiminin etkinliğini değerlendirmek, gerekli durumlarda tedavi değişikliği kararı almak ve farklı tedavi yaklaşımlarını karşılaştırabilmek için standart bir yanıt değerlendirme sisteminin kullanılması önemlidir. Geleneksel olarak tedavi yanıtı değerlendirilirken tam yanıt, parsiyel yanıt ve yanıtız terimleri kullanılır. Tam yanıt hastalığın tamamen ortadan kalkması anlamına gelir. Parsiyel yanıt genellikle tümör boyutunda %50 ve üzerinde küçülmeyi ifade eder. Bazı kaynaklarda %50'nin altında ama %25 ve üzerinde olan küçülmeler için minör yanıt terimi kullanılmaktadır. Yanıtız ise boyutta herhangi bir değişim olmamasını ifade eder

[67]. Boyut ölçümünün nasıl yapılması gerektiği konusunda bir netlik yoktur; transvers çap, longitudinal çap, en uzun iki çapın çarpımı veya volümetrik ölçümler bu amaçla kullanılabilir [68], ancak karşılaştırma yapılırken aynı ölçüm şekli üzerinden yapılmalıdır. Hangi sayıda lezyonun ölçülmesi gerektiği, nodal alanlardaki ölçümlerin ekstranodal alanlarla nasıl karşılaştırılması gerektiği veya cilt, kemik gibi bölgelerde ölçümlerin nasıl yapılması gerektiği tartışmalı konulardır.

Erişkin lenfoma hastaları için 1999 yılında bir grup multidisipliner uzman tarafından *International Harmonization Project* adı altında standart bir yanıt değerlendirme sistemi tanımlanmıştır [69] ve fluorodeoksiglukoz PET'in yaygın olarak kullanıma girmesiyle beraber 2007 yılında bu sistem güncellenmiştir [70]. Bu sisteme göre; tam yanıt hastalığın tamamen ortadan kaldırılmasını; parsiyel yanıt gerilemesini; stabil hastalık tam yanıt-dışı, parsiyel yanıt-dışı ve progresif olmayan hastalık durumlarını; progresif hastalık ise eski lezyonlarda %50'nin üzerinde boyut artışı veya yeni lezyonlar gelişmesini ifade eder.

Teknolojik gelişmeler ışığında günümüzde akım sitometri veya polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleriyle moleküler lezyonların veya gen rearanjmanlarının araştırıldığı minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi, ALL'de yaygın olarak kullanılmaktadır. 2011 yılında Mussolin ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada *Associazione Italiana di Ematologica e Oncologia Pediatrica NHL-97* protokolü ile tedavi edilen çocuk BL hastalarında MRD analizi için t(8;14)'ü saptayan bir polimeraz zincir reaksiyonu tekniği kullanılmıştır [71]. MRD varlığı kötü prognozla ilişkilendirilmiş ve bu hastalara yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. 2015 yılında ise Shiramizu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada rituksimab ve LMB protokolü ile tedavi edilen çocuk BL hastalarında indüksiyon ve konsolidasyonun sonunda MRD analizi yapılmıştır [72]. Çalışmaya dahil edilen hastaların %70'inde indüksiyon sonunda, %71'inde ise konsolidasyon sonunda MRD pozitifliği saptanmıştır, hiçbir hastada relaps izlenmemiştir. Bunun üzerine MRD varlığının relaps gelişimini öngördürmediği vurgulanmıştır. Günümüzde MRD analizi NHL veya BL hastalarının takibinde halen rutin kullanıma girmemiştir, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Kasım 2021-Mart 2022 arasında yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu

Araştırmanın evreni 01.01.2000-31.12.2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve BL veya Burkitt-hücreli lösemi tanısı alan hastalardır.

Dahil edilme kriterleri

- Tanı anında 18 yaş ve üzerinde olan hastalar
- DSÖ 2016 sınıflamasına göre “BL/Burkitt-hücreli lösemi” veya “11q aberasyonlu BLL” olarak sınıflanan hastalar
- *MYC* yenidizilimi gösterilemese dahi tipik klinik, morfolojik ve immünohistokimyasal bulgulara sahip olan hastalar

Dışlanma kriterleri

- DSÖ 2016 sınıflamasında “BL/Burkitt-hücreli lösemi” veya “11q aberasyonlu BLL” başlıkları dışında kalan diğer yüksek dereceli B hücreli lenfoma ve ALL hastaları
- Tanı anında 18 yaşından küçük olan hastalar

3.3. Araştırmanın Tipi

Araştırma bir retrospektif kohort araştırmasıdır.

3.4. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Araştırma için gerekli etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.02.2022 tarihinde alınmıştır (Karar No: 2022/03-02). Hastane bilgi sistemine BL (ICD-10 C83.7); NHL, diğer ve tanımlanmamış tipler (ICD-10 C85.9); ALL (ICD-10 C91.0) tanı kodlarıyla kayıtlı

hastalar arasından 01.01.2000-31.12.2021 tarihleri arasında tanı almış ve dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Her bir hastaya çalışma numarası verilmiştir. Hastane bilgi sistemi üzerinden hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri, biyokimya, patoloji ve radyolojik görüntüleme sonuçları, tedavi özellikleri ile son durum bilgilerine ulaşılarak veriler elektronik ortama aktarılmıştır (Bkz. EK 1). İsim-soyisim, dosya numarası, T.C. kimlik numarası gibi hasta kimliğini açığa çıkartacak bilgiler kaydedilmemiştir.

3.5. Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik (cinsiyet, tanı yaşı, komorbiditeler), hastalık (*MYC* yenidizilimi varlığı, B semptomu varlığı, izlem süreleri, yaşayan hasta sayısı, Ann Arbor evresi, tutulum yerleri, tanı anındaki laboratuvar bulgular), tedavi ve prognostik (tedavi rejimleri, tedaviye yanıt durumları, IPI ve BL-IPI skorları) özelliklerini belirlemede tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanılmıştır. Farklı tedavi rejimleri uygulanan hastalar tam remisyon oranı, tedavi ilişkili mortalite ve relaps gelişimi açısından karşılaştırılırken ki-kare testi kullanılmıştır. Araştırmanın primer sonlanım noktaları hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalımdır. Hastalıksız sağkalım analizi remisyon sağlanan hastalarda yapılmış olup analizinde remisyon sağlanan tarihten relaps veya remisyonda ölüm görülen tarihe dek olan süre kullanılmıştır. Toplam sağkalım analizinde ise tanı tarihinden herhangi bir sebepten dolayı mortalite görülen tarihe dek olan süre kullanılmıştır. Son görüldükleri tarihte relaps veya remisyonda exitus olmayan hastalar ile herhangi bir sebepten ötürü exitus olmayan hastalar analizlerde sansürlü veri olarak kabul edilmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapılmıştır. Sağkalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapılmıştır. Çok değişkenli analizde ise önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak Cox regresyon analizi yapılmıştır. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlanmıştır.

BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler ve Komorbiditeler

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 17.09.2001-22.11.2021 tarihleri arasında BL/Burkitt-hücreli lösemi tanısı almış olan 18 yaş ve üzerinde toplam 71 hasta dahil edilmiştir (Tablo 4.1.). Hastaların ortanca tanı yaşı 40 (en düşük 18, en yüksek 79) ve %69'u erkektir. %64,8 (n: 46) hastada herhangi bir komorbidite izlenmezken; geriye kalan hastalarda en yaygın izlenen komorbiditeler, hipertansiyon (n: 11, %15,5), koroner arter hastalığı (n:5, %7) ve tip 2 diabetes mellitustur (n: 4, %5,6). 1 hastada renal hücreli kanser ve larinks kanseri, 1 hastada mide miltoma ve 1 hastada Hodgkin lenfoma olmak üzere toplam 3 hastada eşlik eden başka bir malign hastalık tanısı vardır. 1 hastada vitiligo, 1 hastada multipl skleroz ve 1 hastada ise Crohn hastalığı ve enteropatik artrit olmak üzere toplam 3 hastada otoimmün hastalık tanısı mevcuttur. 3 hasta (%4,2) HIV pozitifdir. Bu hastalardan ilki 41 yaşında HIV enfeksiyonu, 45 yaşında ise BL; ikincisi 42 yaşında HIV enfeksiyonu, 43 yaşında BL; sonuncusu ise 32 yaşında BL tanısı almıştır; son hastanın HIV enfeksiyonu tanı tarihi bilinmemektedir. 9 hastanın (%12,7) HIV serolojisine ise hastanemizde hiç bakılmamıştır.

Tablo 4.1. Hasta Özellikleri

Özellik	Değer
Ortanca yaş (çeyrekler arası aralık)	40 (29-55)
≥40 yaş, n (%)	36 (50,7)
>60 yaş, n (%)	12 (16,9)
Cinsiyet, n (%)	
<i>Erkek</i>	49 (69)
<i>Kadın</i>	22 (31)
Komorbiditeler	
<i>Hipertansiyon, n (%)</i>	11 (15,5)
<i>Koroner arter hastalığı, n (%)</i>	5 (7)
<i>Tip 2 diabetes mellitus, n (%)</i>	4 (5,6)
<i>Ek malignite, n (%)</i>	3 (4,2)
<i>Otoimmün hastalık, n (%)</i>	3 (4,2)
HIV pozitif, n (%)	3 (4,2)
Toplam hasta sayısı	71
Ortanca izlem süresi (çeyrekler arası aralık)	11,4 ay (4,7-78,2)

4.2. Hastalık Özellikleri

%53,5 (n: 38) hastada tanı anında B semptomlarından (ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri) en az biri mevcuttur. Tanı anında hastaların %57,7'sinin ECOG performans skoru 0 veya 1'dir (sırasıyla 3 ve 38 hasta). Hastaların %14,1'i (n: 10) Ann Arbor evre 1, %14,1'i (n: 10) evre 2, %4,2'si (n: 3) evre 3, %67,6'sı (n: 48) ise evre 4 hastalığa sahiptir. 10 hasta hariç evre 4 hastalığı olan hastalarda kemik iliği veya SSS tutulumu vardır. Toplamda 36 hastada (%50,7) tanı anında kemik iliği tutulumu, 7 hastada (%9,9) ise SSS tutulumu mevcuttur. SSS tutulumu olan hastaların 6'sında leptomeningeal, 1'inde ise parankimal tutulum saptanmıştır (Tablo 4.2.). İzlemede 7 hastada daha SSS tutulumu (5'i leptomeningeal, 2'si parankimal) gelişmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında BL tipik morfolojik ve immünohistokimyasal bulguları mevcut olup hastaların %40,8'inde (n: 29) *MYC* yenidizilimi gösterilmiştir. %5,6 (n:4) hastada *MYC* yenidizilimi gösterilememiştir; %53,5 hastada (n: 38) ise *MYC* yenidizilimine bakılmamıştır. Tanı anında hastaların %62'sinde anemi (n: 44; hemoglobin kadın cinsiyet için <12 g/dL, erkek cinsiyet için <13 g/dL), %35,2'sinde ise trombositopeni (n: 25, trombosit sayısı <150,000/ μ L) mevcuttur. %81,7 hastada (n: 58) tanı anında LDH düzeyi normalin üst sınırının üzerindedir; %36,6 hastada (n: 26) ise albumin düzeyi 3,5 g/dL'nin altındadır (Tablo 4.2.).

Hastaların %12,7'si (n: 9) tarihsel olarak düşük riskli (evre 1 veya 2 ve normal LDH düzeyi) gruptadır. NHL IPI skorları hesaplandığında hastaların %22,6'sı (n: 16) düşük riskli, %26,8'i (n: 19) düşük-orta riskli, %19,7'si (n: 14) yüksek-orta riskli, %31'i (n: 22) ise yüksek riskli gruptardadır (Şekil 4.1.). BL-IPI skorları hesaplandığında ise hastaların %25,4'ü (n: 18) düşük riskli, %31'i (n: 22) orta riskli, %43,6'sı (n: 31) ise yüksek riskli gruptadır (Şekil 4.2.).

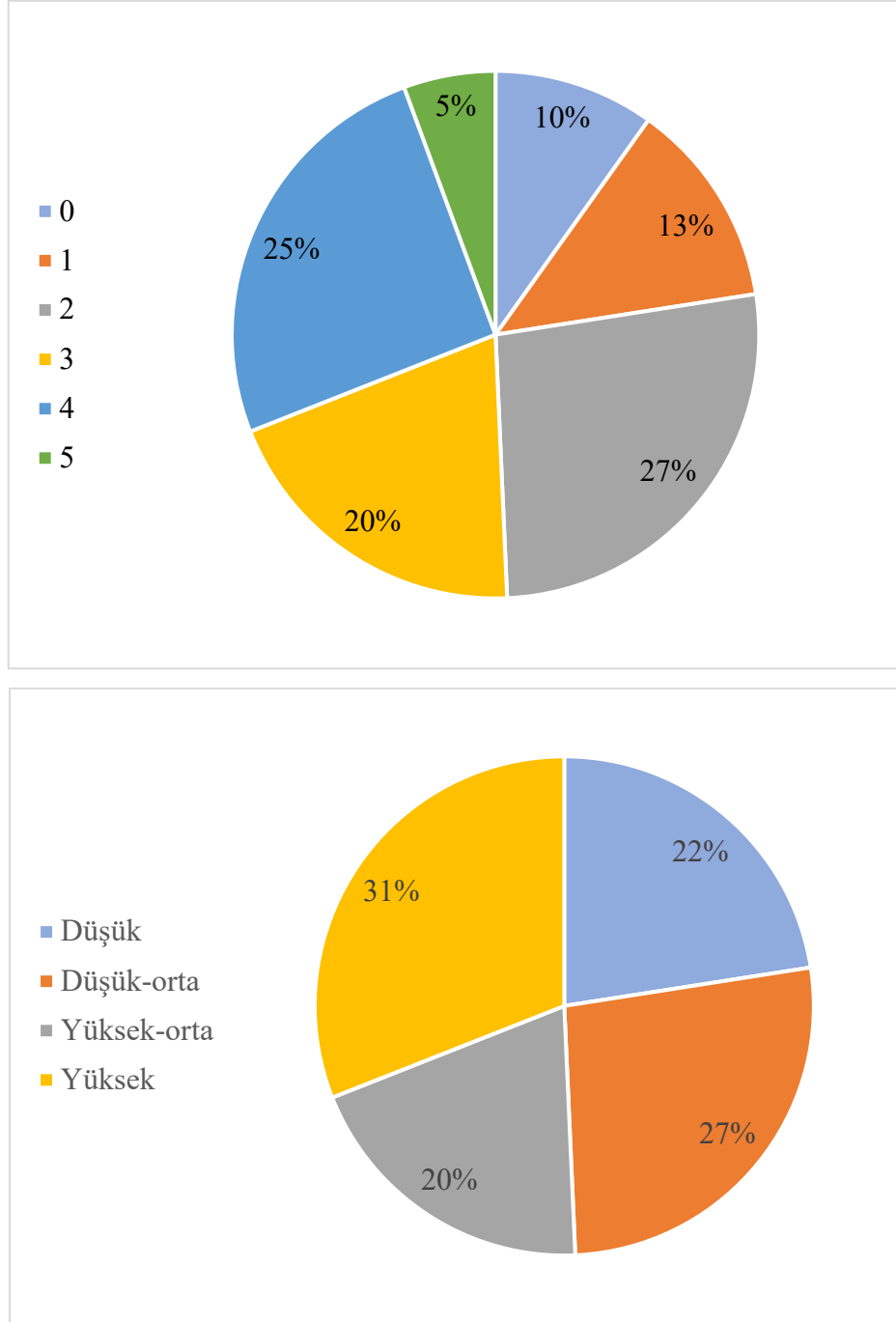
4.3. İzlem ve Tedavi

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca izlem süresi 11,4 ay (en az 0,33 ay, en fazla 243,67 ay) olarak hesaplanmıştır. İzlem süresinin sonunda yaşayan hasta sayısı 38'dir (%53,5). Yaşayan hastaların ortanca izlem süresi ise 79,4 aydır (en az 1,3 ay, en fazla 243,7 ay). Hastaların %19,7'sine (n: 14) ilk indüksiyon rejimi olarak

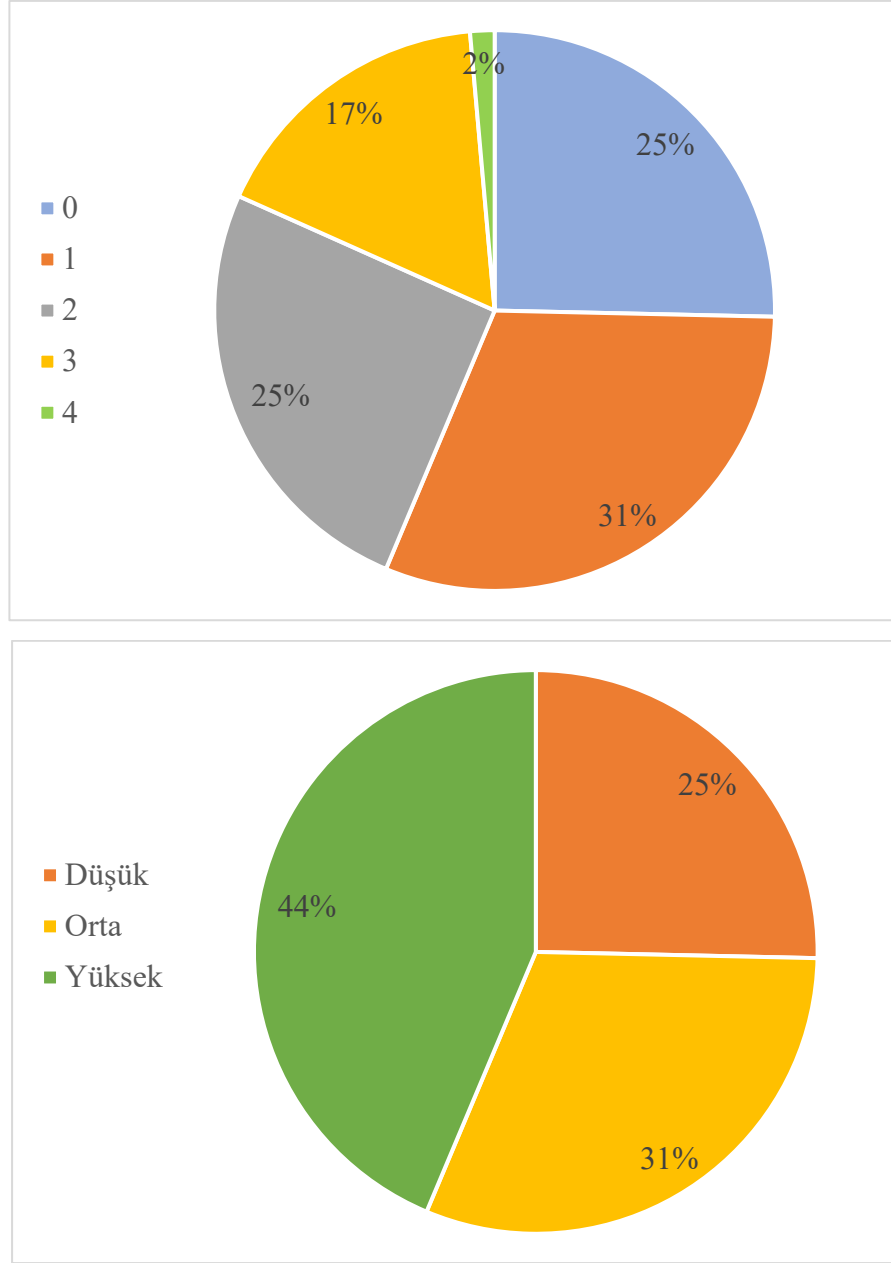
hiperCVAD±R, %25,4'ne (n: 18) doz ayarlı R-EPOCH, %40,8'ne (n: 29) CHOP±R, %1,4'ne (n: 1) R-CODOX-M, %9,9'na (n: 7) ise CALGB rejimi±R uygulanmıştır (Tablo 4.3.). 1 hasta tedavi başlanamadan kaybedilmiş, 1 hastanın tedavi rejimine ise hastane bilgi sisteminden ulaşılamamıştır. Farklı tedavi rejimlerinin uygulandıkları tarih aralıkları, hasta ve hastalık özellikleri Tablo 4.4.'te özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastalık Özellikleri

Özellik	n (%)
B semptomları	38 (53,5)
ECOG performans skoru	
0	3 (4,2)
1	38 (53,6)
2	22 (31)
3	5 (7)
4	3 (4,2)
Ann Arbor evresi	
1	10 (14,1)
2	10 (14,1)
3	3 (4,2)
4	48 (67,6)
SSS tutulumu	7 (9,9)
<i>Parankimal</i>	1 (1,4)
<i>Leptomeningeal</i>	6 (8,5)
Kemik iliği tutulumu	36 (50,7)
<i>MYC</i> yenidizilimi	29/33 (87,9)
Anemi	44 (62)
Trombositopeni	25 (35,2)
LDH yüksekliği	58 (81,7)
Hipoalbuminemi	26 (36,6)



Şekil 4.1. NHL IPI Risk Faktörü Sayısına ve Risk Kategorilerine Göre Hastaların Dağılımı



Şekil 4.2. BL-IPI Risk Faktörü Sayısına ve Risk Kategorilerine Göre Hastaların Dağılımı

Hastaların %80,3'ü (n: 57) tedavileri süresince en az bir doz rituksimab almıştır (Tablo 4.3.). İlk indüksiyon sonrasında hastaların %66,2'sinde tam remisyon (n: 47), %15,5'inde (n: 11) refrakter hastalık izlenmiştir, 1 hastada ise indüksiyon sonrası değerlendirme henüz yapılmamıştır. HiperCVAD±R alanların %57,1'inde (n: 8), doz ayarlı R-EPOCH alanların %77,8'inde (n: 14), CHOP±R alanların %75'inde (n: 21), R-CODOX-M (n: 1) ve CALGB rejimi±R (n: 7) alanların tamamında tam remisyon

izlenmiştir. Farklı tedavi grupları arasında tam remisyon oranı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,28$). Hastaların %15,5'inde (n: 11) ise tedavi ilişkili mortalite görülmüştür, en sık exitus sebebi septik şoktur. Tedavi ilişkili mortalite; hiperCVAD±R alanların %35,7'sinde (n: 5), doz ayarlı R-EPOCH alanların %16,7'sinde (n: 3), CHOP±R alanların %10,7'sinde (n: 3) izlenmiştir, R-CODOX-M veya CALGB rejimi±R alan hastalarda ise izlenmemiştir. Gruplar arasında tedavi ilişkili mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,19$). Rituksimab alan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %57, almayanlarda %37 olarak hesaplanmıştır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,16$). Refrakter hastalık izlenen 11 hastanın 5'i kurtarma rejimi sonrası remisyona girmiş, 3'ü refrakter kalmış; kalan hastaların 2'si herhangi bir tedavi verilemeden, 1'i tedavi başladıktan sonra kaybedilmiştir. Refrakter hastalığı olanlarda 1 yıllık toplam sağkalım %24, ortanca toplam sağkalım 5,6 ay (%95 GA: 2,8-8,4) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.3. Tedavi Özellikleri

Özellik	n (%)	TR*, n (%)	TİM**, n (%)
Tedavi rejimi			
<i>HiperCVAD±R</i>	14 (19,7)	8 (57,1)	5 (35,7)
<i>Doz ayarlı R-EPOCH</i>	18 (25,4)	14 (77,8)	3 (16,7)
<i>CHOP±R</i>	29 (40,8)	21 (75)	3 (10,7)
<i>R-CODOX-M</i>	1 (1,4)	1 (100)	0 (0)
<i>CALGB rejimi±R</i>	7 (9,9)	7 (100)	0 (0)
En az 1 doz rituksimab	57 (80,3)		
Kök hücre nakli	21 (29,6)		
<i>Otolog</i>	16 (22,5)		
<i>Allojeneik</i>	5 (7,1)		

* TR: Tam remisyon; $p=0,28$

** TİM: Tedavi ilişkili mortalite; $p=0,19$

Hastaların %28,2'sine (n: 20) tedavinin herhangi bir aşamasında RT uygulanmıştır. Bu hastaların 11'ne SSS profilaksisi, 9'na ise tedavi amacıyla RT verilmiştir. Tanı anında SSS tutulumu olmayan 64 hastanın 44'ü intratekal kemoterapi

ve/veya RT ile SSS profilaksisi almıştır. İzlemede 7 hastada SSS tutulumu geliştiği daha önce belirtilmişti, bu hastaların hepsi SSS profilaksisi alan hastalardır.

Tablo 4.4. Farklı Tedavi Rejimlerinin Uygulandıkları Tarih Aralıkları, Hasta ve Hastalık Özellikleri

Tedavi Rejimi	Tarih aralığı	Ortanca yaş (çeyrekler arası aralık)	Yaş ≥60, n (%)	ECOG PS ≥2, n (%)	MYC yenidizilimi varlığı (%)*	Evre 4 hastalık, n (%)
<i>HiperCVAD±R</i> (n=14)	2003-2021	48 (43-54,5)	2 (14,3)	6 (42,9)	6/6 (100)	13 (92,9)
<i>Doz ayarlı R-EPOCH</i> (n=18)	2014-2021	40,5 (31,3-51,5)	1(5,6)	6 (33,4)	11/12 (91,7)	12 (66,7)
<i>CHOP±R</i> (n=29)	2002-2021	34 (27,5-63,5)	8 (27,6)	13 (44,8)	11/13 (84,6)	16 (55,2)
<i>R-CODOX-M</i> (n=1)	2015	21 (21-21)	0 (0)	0 (0)	1/1 (100)	0 (0)
<i>CALGB rejimi±R</i> (n=7)	2001-2008	29 (23-34)	0 (0)	3 (42,9)	0/1 (0)	5 (71,4)

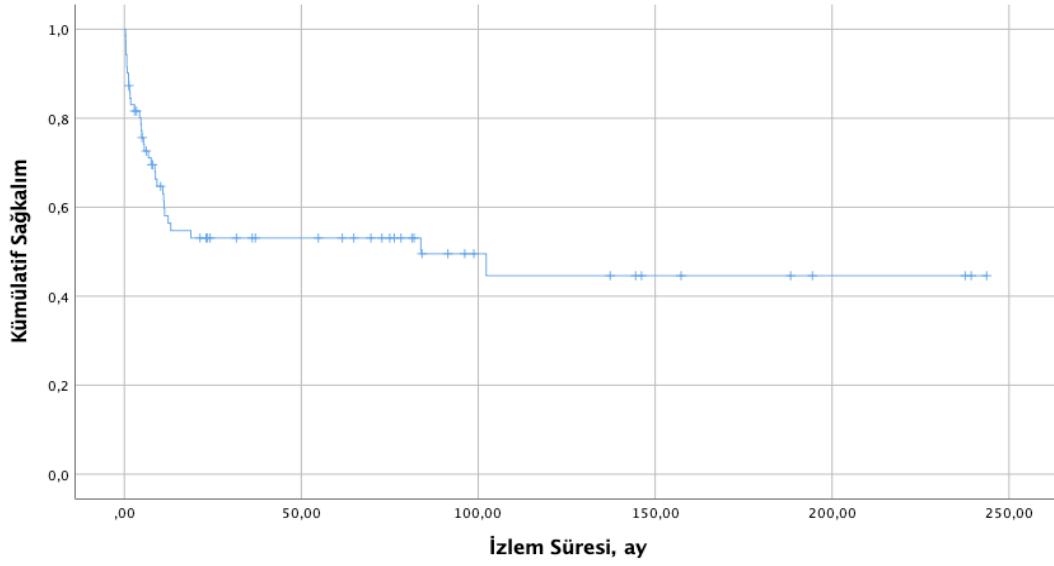
*MYC yenidizilimi bakılan hastalar içinden pozitif saptanan hasta sayısı ve yüzdesi belirtilmiştir.

Hastaların %29,6'sına (n: 21) hematopietik kök hücre nakli yapılmıştır, bunların 16'sı otolog, 5'i ise allojeneik nakildir (Tablo 4.3.). Otolog nakillerin 15 tanesi ilk, 1 tanesi ikinci tam remisyonda; allojeneik nakillerin ise 4 tanesi ilk, 1 tanesi ikinci tam remisyonda yapılmıştır. Otolog nakil sonrası relaps nedeniyle allojeneik nakil yapılan hasta yoktur. Nakil yapılan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %90, yapılmayan hastalarda ise %36 olarak (p=0,000); 3 yıllık hastaliksiz sağkalım ise nakil yapılanlarda %80, yapılmayanlarda %51 olarak (p=0,03) hesaplanmıştır.

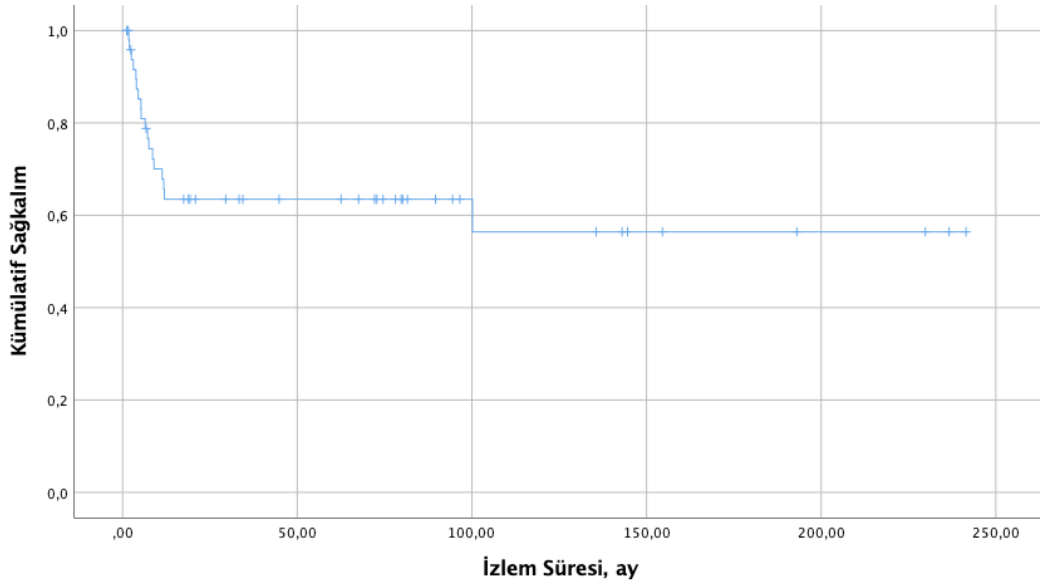
İzlemede hastaların %19,7'sinde (n: 14) relaps gelişmiştir. Ortanca relaps gelişme süresi 5,3 ay (en az 1,8 ay, en fazla 100,2 ay) olarak hesaplanmıştır. Relaps gelişimi açısından farklı indüksiyon rejimi alan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,51). Relaps gelişen hastalarda 1 yıllık toplam sağkalım %39, 3 yıllık toplam sağkalım %31 olarak hesaplanmıştır; ortanca toplam sağkalım süresi ise 11,2 aydır (%95 GA: 10,4-12,1).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda 1 yıllık toplam sağkalım %58, 3 yıllık toplam sağkalım %53 olarak hesaplanmıştır, ortanca toplam sağkalım süresi 83,8 aydır

(%95 GA: 0-184,3) (Şekil 4.3.). 3 yıllık hastalısız sağkalım ise %64 olarak hesaplanmıştır, ortalama hastalısız sağkalım süresi 139,4 aydır (%95 GA: 103,7-175,2, medyana ulaşamadı) (Şekil 4.4.).



Şekil 4.3. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Toplam Sağkalım Grafiği



Şekil 4.4. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Hastalısız Sağkalım Grafiği

4.4. Prognostik Belirteçler

4.4.1. Tek Değişkenli Analizler

Yaş, cinsiyet, B semptomları varlığı, ECOG performans skoru, evre, kemik iliği tutulumu, SSS tutulumu, LDH yüksekliği, hipoalbuminemi, anemi ve trombositopeni değişkenlerinin toplam sağkalım (Tablo 4.5.) ve hastaliksız sağkalım (Tablo 4.6.) üzerine etkisi incelenmiştir.

Yaşı 40 ve üzerinde olan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %48, ortanca toplam sağkalım süresi 11,3 ay (%95 GA: 0-95,1); 40'ın altında olan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %58 olarak hesaplanmıştır, ortalama toplam sağkalım süresi 144,9 ay (%95 GA: 105,3-184,5; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,11). Yaşı 40 ve üzerinde olan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %54, ortanca hastaliksız sağkalım süresi 79,7 ay (%95 GA: 0-194); 40'ın altında olan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %70, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 171,8 ay (%95 GA: 131,3-212,3; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,08). Yaşı 60 ve üzerinde olan hastalarda ise 3 yıllık toplam sağkalım %44, ortanca toplam sağkalım 9,2 ay (%95 GA: 0-19,6); 60'ın altında olanlarda 3 yıllık toplam sağkalım %55, ortalama toplam sağkalım 123,6 ay (%95 GA: 90,7-156,4; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,27). Yaşı 60 ve üzerinde olan hastalarda ise 3 yıllık hastaliksız sağkalım %60, ortalama hastaliksız sağkalım 28,2 ay (%95 GA: 10,3-46; medyana ulaşılamadı); 60'ın altında olanlarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %64, ortalama hastaliksız sağkalım 140,3 ay (%95 GA: 103,2-177,4; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,7). Kadın ve erkek cinsiyet arasında toplam sağkalım veya hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tanı anında B semptomları olan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %46, ortanca toplam sağkalım süresi 13,1 ay (%95 GA: 0-102,8); B semptomları olmayanlarda 3 yıllık toplam sağkalım %62, ortalama toplam sağkalım süresi 152 ay (%95 GA: 111,1-192,9; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,17). Tanı anında B semptomları olan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %58, ortanca hastaliksız sağkalım süresi 100,2 ay (%95 GA: 0-255,4); B semptomları olmayanlarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %70, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 170,1 ay (%95 GA: 126,1-214,2; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,26).

ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %31, ortanca toplam sağkalım süresi 5,6 ay (%95 GA: 1,5-9,8); 2'nin altında olanlarda 3 yıllık toplam sağkalım %70, ortalama toplam sağkalım süresi 156,1 ay (%95 GA: 112,9-199,4) olarak hesaplanmıştır (p=0,000). ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda 3 yıllık hastalıksız sağkalım %54, ortanca hastalıksız sağkalım süresi 79,7 ay (%95 GA: 0-189,9); 2'nin altında olanlarda 3 yıllık hastalıksız sağkalım %67, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 148,6 ay (%95 GA: 104,6-192,6) olarak hesaplanmıştır (p=0,34).

Evre 4 hastalığı olanlarda 3 yıllık toplam sağkalım %39, ortanca toplam sağkalım 10,9 ay (%95 GA: 7,8-13,9); evre 1-3 hastalığı olanlarda 3 yıllık toplam sağkalım %82, ortalama toplam sağkalım 175,9 ay (%95 GA: 125,6-226,3; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,002). Evre 4 hastalığı olan hastalarda 3 yıllık hastalıksız sağkalım %47, ortanca hastalıksız sağkalım süresi 11,8 ay (%95 GA: 0-95,5); evre 1-3 hastalığı olanlarda 3 yıllık hastalıksız sağkalım %85, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 183,5 ay (%95 GA: 136,3-230,6; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,01).

Tanı anında kemik iliği tutulumu olan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %32, ortanca toplam sağkalım süresi 9,2 ay (%95 GA: 6,2-12,2); kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %73, ortalama toplam sağkalım süresi 166,9 ay (%95 GA: 126,1-207,8; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,001). Tanı anında kemik iliği tutulumu olan hastalarda 3 yıllık hastalıksız sağkalım %36, ortanca hastalıksız sağkalım süresi 8,6 ay (%95 GA: 6-11,2); kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda 3 yıllık hastalıksız sağkalım %85, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 192 ay (%95 GA: 152,7-231,4; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,001).

Tanı anında SSS tutulumu olan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %14, median toplam sağkalım süresi 4,7 ay (%95 GA: 0-12,5); olmayan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %58, ortalama toplam sağkalım süresi 129,2 ay (%95 GA: 96,7-161,7; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,005). Tanı anında SSS tutulumu olan hastalarda 3 yıllık hastalıksız sağkalım %0, ortalama hastalıksız sağkalım süresi 7,1 ay (%95 GA: 3,5-10,7; medyana ulaşılamadı); olmayanlarda 3

yıllık hastaliksız sağkalım %66, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 145,4 ay (%95 GA: 109-181,8; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,05).

LDH yüksekliği olup olmaması, hastanın tanı aldığı zamanda hastanemiz laboratuvarınca normal kabul edilmiş olan serum LDH düzeyinin üst sınırına göre belirlenmiştir. Buna göre tanı anında LDH yüksekliği olan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %43, ortanca toplam sağkalım süresi 11,2 ay (%95 GA: 1,2-21,3); olmayanlarda 3 yıllık toplam sağkalım %92, ortalama toplam sağkalım süresi 197,9 ay (%95 GA: 146,2-249,7; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,007). Tanı anında LDH yüksekliği olan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %55, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 124,9 ay (%95 GA: 83,3-166,6; medyana ulaşılamadı); olmayanlarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %85, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 175,1 ay (%95 GA: 121,5-228,7; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,1).

Hipoalbuminemi, albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması olarak kabul edilmiştir. Tanı anında hipalbuminemisi bulunan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %42, ortanca toplam sağkalım süresi 11,2 ay (%95 GA: 5,7-16,8); bulunmayanlarda ise %59, ortalama toplam sağkalım süresi 145,8 ay (%95 GA: 111,1-180,6; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,04). Tanı anında hipalbuminemisi bulunan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %52, ortanca hastaliksız sağkalım süresi 79,7 (%95 GA: 0-173,1); bulunmayan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %68, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 165,5 ay (%95 GA: 128,5-202,4; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,07).

Anemi; kadın cinsiyet için hemoglobin düzeyinin 12 g/dL'nin, erkek cinsiyet içinse 13 g/dL'nin altında olması olarak kabul edilmiştir. Tanı anında anemisi olan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %40, ortanca toplam sağkalım süresi 11,2 ay (%95 GA: 8,3-14,1); olmayanlarda 3 yıllık toplam sağkalım %70, ortalama toplam sağkalım süresi 173,2 ay (%95 GA: 132,2-214,2; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,009). Tanı anında anemisi olan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %51, ortanca hastaliksız sağkalım süresi 79,7 ay (%95 GA: 0-204,8); olmayanlarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %77, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 188,2 ay (%95 GA: 147,2-229,3; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,02).

Trombositopeni; trombosit sayısının 150,000/ μ L'nin altında olması olarak kabul edilmiştir. Tanı anında trombositopenisi olan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %20, ortanca toplam sağkalım süresi 8,6 ay (%95 GA: 3,9-13,4); trombositopenisi olmayan hastalarda 3 yıllık toplam sağkalım %70, ortalama toplam sağkalım süresi 163,7 ay (%95 GA: 128,5-198,9; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,000). Tanı anında trombositopenisi olan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %21, ortanca hastaliksız sağkalım süresi 6,5 ay (%95 GA: 3,1-9,8); olmayanlarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %81, ortalama hastaliksız sağkalım süresi 187,3 ay (%95 GA: 151,4-223,3; medyana ulaşılamadı) olarak hesaplanmıştır (p=0,000).

Tablo 4.5. Prognostik Belirteçlerin Toplam Sağkalım Üzerine Etkilerinin Tek Değişkenli Analizi

Değişken	3 yıllık toplam sağkalım (%)	Ortanca toplam sağkalım, ay (%95 GA)	p değeri
Tanı yaşı \geq 40	48	11,3 (0-95,1)	0,11
Kadın cinsiyet	44	11,4 (0-27,3)	0,53
B semptomları varlığı	46	13,1 (0-102,8)	0,17
ECOG performans skoru \geq 2	31	5,6 (1,5-9,8)	0,000
Evre 4 hastalık	39	10,9 (7,8-13,9)	0,002
Kemik iliği tutulumu	32	9,2 (6,2-12,2)	0,001
SSS tutulumu	14	4,7 (0-12,5)	0,005
LDH yüksekliği	43	11,2 (1,2-21,3)	0,007
Hipoalbuminemi	42	11,2 (5,7-16,8)	0,04
Anemi	40	11,2 (8,3-14,1)	0,009
Trombositopeni	20	8,6 (3,9-13,4)	0,000

4.4.2. Çok Değişkenli Analizler

Tek değişkenli analizlerde sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanan faktörler çok değişkenli analizlerle incelenmiştir (Tablo 4.7.). Buna göre; tanı anında ECOG performans skorunun 2 ve üzerinde olması 5,2 kat (%95 GA: 2,3-12,1; p=0,000); evre 4 hastalık varlığı 5 kat (%95 GA: 1,3-19,9; p=0,02); kemik iliği tutulumu 4,9 kat (%95 GA: 1,1-22,6; p=0,04); trombositopeni varlığı ise 6,7 kat (%95 GA: 2,05-21,8; p=0,002) dönemsel ölüm riskinde artış yaratmaktadır. Ayrıca tanı anında SSS tutulumu dönemsel ölüm riskinde 2,6 kat (%95 GA: 0,9-7,3) artış

yaratmakta olup artmış bu risk istatistiksel anlamlılık sınırına yakın düzeydedir (p=0,067).

Tablo 4.6. Prognostik Belirteçlerin Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkilerinin Tek Değişkenli Analizi

Değişken	3 yıllık hastalısız sağkalım (%)	Ortanca hastalısız sağkalım, ay (%95 GA)	p değeri
Tanı yaşı \geq 40	54	79,7 (0-194)	0,08
Kadın cinsiyet	57	140,7 (79,8-201,7) ^a	0,76
B semptomları varlığı	58	100,2 (0-255,4)	0,26
ECOG performans skoru \geq 2	54	79,7 (0-189,9)	0,34
Evre 4 hastalık	47	11,8 (0-95,5)	0,01
Kemik iliği tutulumu	36	8,6 (6-11,2)	0,001
SSS tutulumu	0	7,1 (3,5-10,7) ^a	0,05
LDH yüksekliği	55	124,9 (83,3-166,6) ^a	0,1
Hipoalbuminemi	42	11,2 (5,7-16,8)	0,07
Anemi	51	79,7 (0-204,8)	0,02
Trombositopeni	21	6,5 (3,1-9,8)	0,000

^a Medyana ulaşamadığı için ortalama değerler verilmiştir.

Tablo 4.7. Prognostik Belirteçlerin Toplam Sağkalım Üzerine Etkilerinin Çok Değişkenli Analizi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
ECOG performans skoru \geq 2	5,2	2,3-12,1	0,000
Evre 4 hastalık	5	1,3-19,9	0,022
Kemik iliği tutulumu	4,9	1,1-22,6	0,04
SSS tutulumu	2,6	0,9-7,3	0,067
LDH yüksekliği	2,5	0,5-11,9	0,25
Hipoalbuminemi	1	0,4-2,3	0,97
Anemi	2	0,7-5,7	0,19
Trombositopeni	6,7	2,05-21,8	0,02

4.5. IPI ve BL-IPI Risk Skorlama Sistemlerinin Kohortumuzdaki Etkinliği

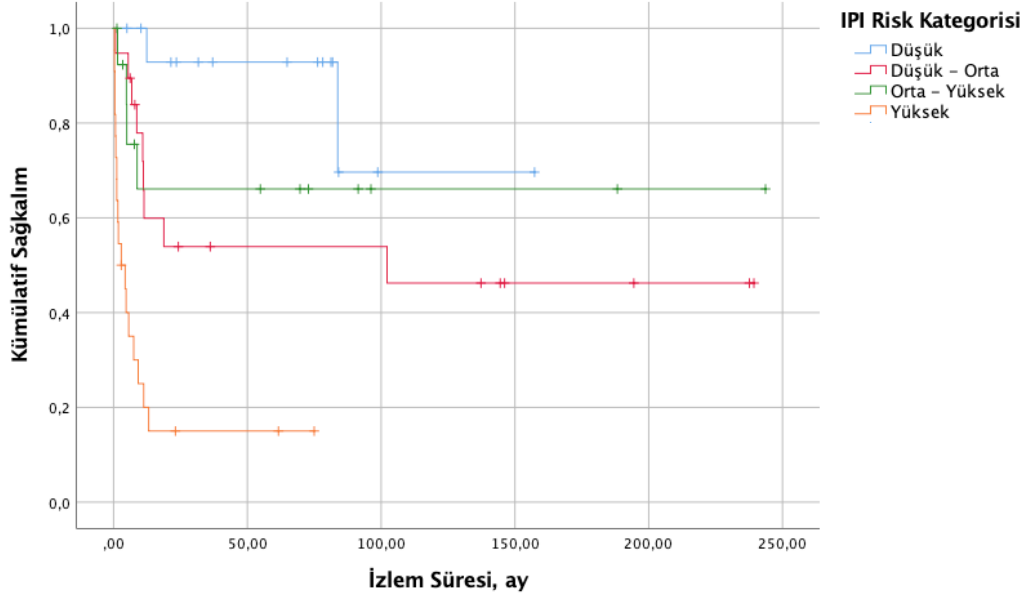
Geleneksel sınıflamaya göre düşük riskli hastalarda (evre 1 veya 2 ve normal LDH düzeyi) 3 yıllık toplam sağkalım %89; yüksek riskli hastalarda ise %47 olarak hesaplanmıştır (p=0,08). 3 yıllık hastalıksız sağkalım ise düşük riskli hastalarda %89, yüksek riskli hastalarda %57 olarak bulunmuştur (p=0,21).

NHL IPI skoruna göre 3 yıllık toplam sağkalım düşük riskli hastalarda %93; düşük-orta riskli hastalarda %54; yüksek-orta riskli hastalarda %66; yüksek riskli hastalarda ise %15 olarak hesaplanmıştır (p=0,000) (şekil 4.5.). 3 yıllık hastalıksız sağkalım ise düşük riskli hastalarda %93, düşük-orta riskli hastalarda %57, yüksek-orta riskli hastalarda %56, yüksek riskli hastalarda ise %29 olarak bulunmuştur (p=0,02) (şekil 4.6.).

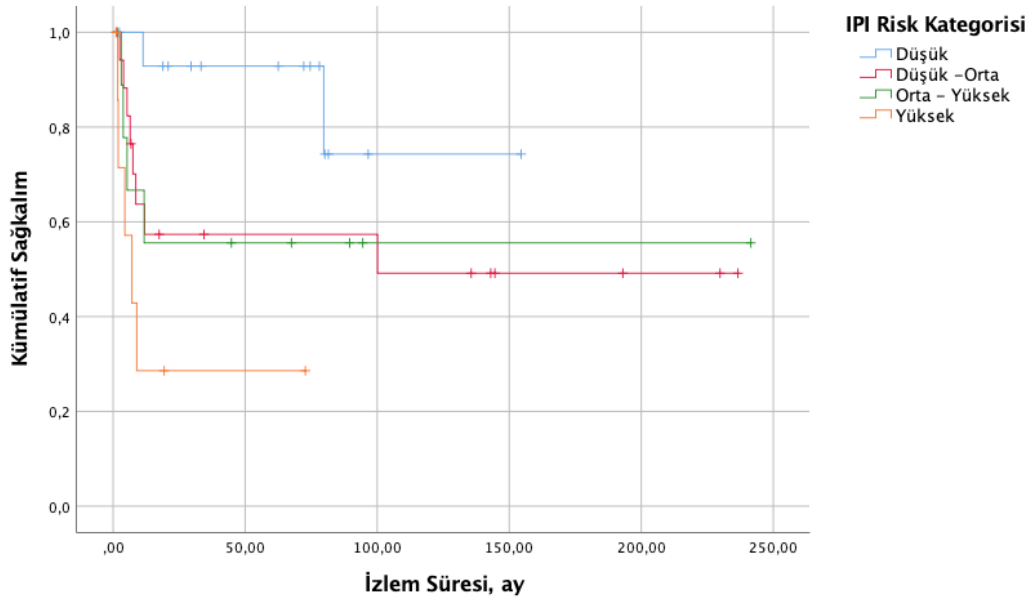
BL-IPI skoruna göre 3 yıllık toplam sağkalım düşük riskli hastalarda %82; orta riskli hastalarda %65; yüksek riskli hastalarda ise %27 olarak hesaplanmıştır (p=0,000) (şekil 4.7.). 3 yıllık hastalıksız sağkalım ise düşük riskli hastalarda %81, orta riskli hastalarda %71, yüksek riskli hastalarda ise %36 olarak bulunmuştur (p=0,02) (şekil 4.8.).

Tablo 4.8. Farklı risk gruplarına göre toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları

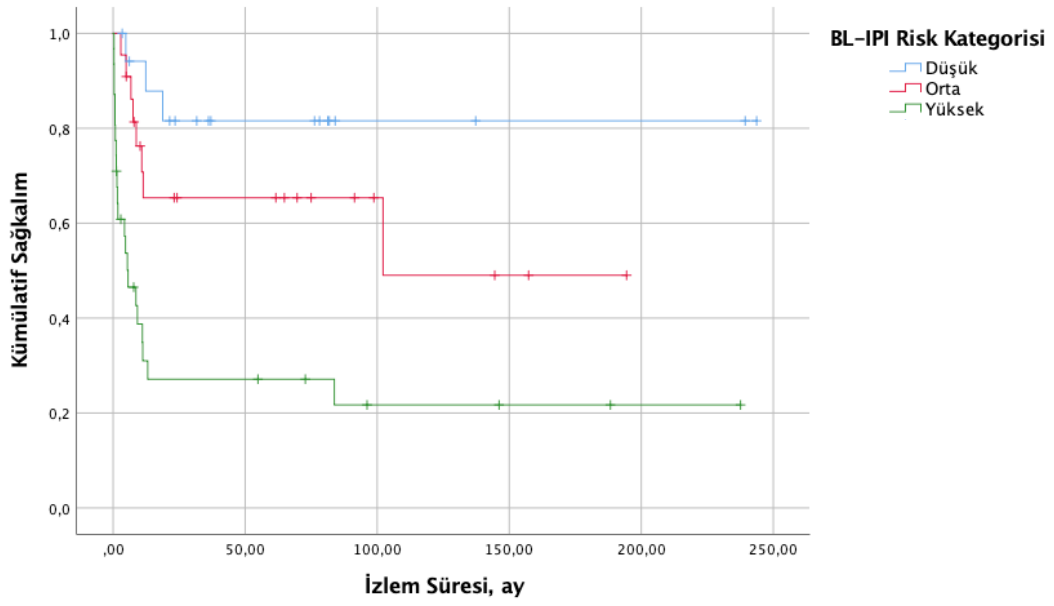
Risk sınıflaması	3 yıllık toplam sağkalım, %	3 yıllık hastalıksız sağkalım, %	p değeri	
			Toplam sağkalım	Hastalıksız sağkalım
Geleneksel				
<i>Düşük</i>	89	89	0,08	0,21
<i>Yüksek</i>	47	57		
NHL IPI				
<i>Düşük</i>	93	93	0,000	0,02
<i>Düşük-orta</i>	54	57		
<i>Yüksek-orta</i>	66	56		
<i>Yüksek</i>	15	29		
BL-IPI				
<i>Düşük</i>	82	81	0,000	0,02
<i>Orta</i>	65	71		
<i>Yüksek</i>	27	36		



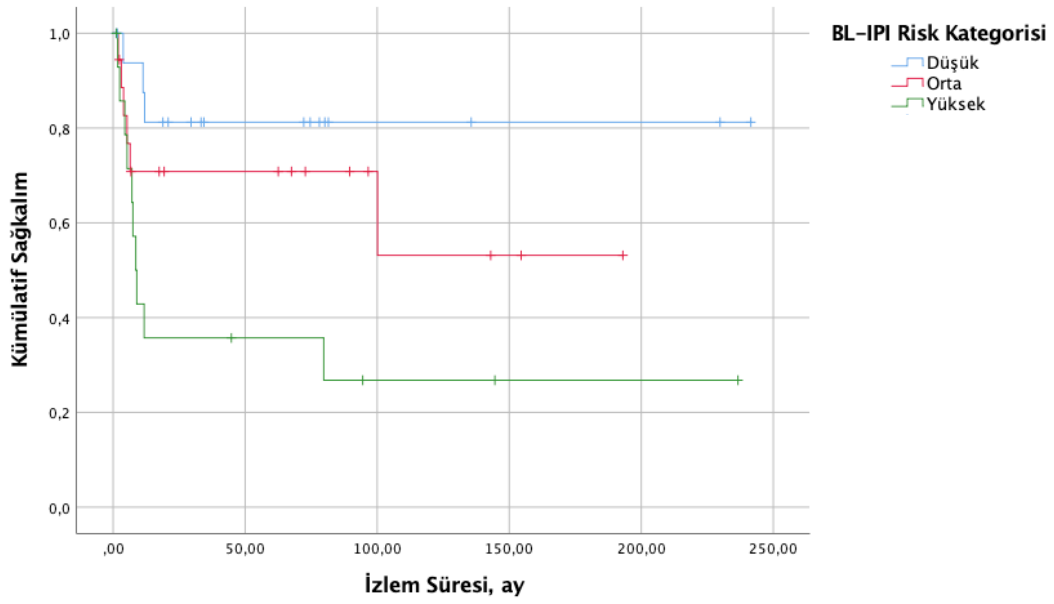
Şekil 4.5. NHL IPI Risk Kategorisine Göre Toplam Sağkalım Grafiği



Şekil 4.6. NHL IPI Risk Kategorisine Göre Hastalısız Sağkalım Grafiği



Şekil 4.7. BL-IPI Risk Kategorisine Göre Toplam Sağkalım Grafiği



Şekil 4.8. BL-IPI Risk Kategorisine Göre Hastalısız Sağkalım Grafiği

5. TARTIŞMA

Hastanemizde 2000-2021 yılları arasında tanı almış BL ve Burkitt hücreli lösemi hastalarını dahil ettiğimiz bu çalışmada, hem bu kohortun özellikleri incelenmiş hem de yeni tanımlanmış olan BL-IPI de dahil farklı risk skorlama sistemlerinin kohortumuzdaki etkinliği gözden geçirilmiştir.

18 yaş ve üzerinde toplamda 71 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların ortanca tanı yaşı 40 olup büyük çoğunluğu (%69) erkektir. Cinsiyet dağılımı bakımından kohortumuz literatürle uyumlu; ancak ortanca tanı yaşı açısından daha genç bir kohorttur. Literatürde şimdiye dek BL hastaları ile ilgili yapılmış en geniş kohort çalışması Olszewski ve arkadaşlarının çalışmasıdır. ABD’de 30 farklı merkezden toplam 633 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %76’sı erkektir ve ortanca tanı yaşı 47’dir. Aynı çalışmada uluslararası 457 kişilik bir kohort da incelenmiştir, bu kohortta hastaların %77’si erkek olup ortanca tanı yaşı 46’dır [43]. Wasterlid ve arkadaşları tarafından İsveç’te yapılmış ve 156 BL hastasının dahil edildiği bir kohort çalışmasında ise hastaların %72’si erkek olup ortanca tanı yaşı 56’dır [46].

Kohortumuzda en yaygın izlenen komorbiditeler, toplumda da sık olarak görülen hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve koroner arter hastalığıdır. Toplam 3 hastada otoimmün hastalık tanısı vardır, otoimmün hastalıkların lenfoma gelişim riskinde artışa sebep oldukları bilinmektedir [73]. Ayrıca, alta yatan bir immün regülasyon bozukluğunun hem otoimmünite hem de değişik lenfoproliferatif hastalıklara zemin hazırlaması da söz konusu olabilir. Bir hastada daha önceden mide maltoma (2012’de midede maltoma, 2018’de duodenumda BL tanısı), diğer bir hastada Hodgkin lenfoma (1987’de servikal Hodgkin lenfoma, 2016’da evre 4 BL tanısı) öyküsü mevcuttur. Literatürde Hodgkin lenfoma ve BL’nin eş zamanlı veya ardışık olarak tanı aldığı vakalar daha önce rapor edilmiştir ve bu durum EBV’nin her iki hastalığın patogeneğinde rol oynamasıyla açıklanmaktadır [74-76]. Maltoma ile BL birlikteliği olan bir vaka literatürde görülememiştir, ancak literatürde maltomadan transforme olan DBBHL vakaları bulunmaktadır [77].

HIV pozitifliği kohortumuzdaki hastaların yalnızca %4,2’sinde saptanmıştır, bu oran literatüre göre daha düşüktür. Olszewski ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada ABD kohortunda HIV pozitifliği %22 oranında, uluslararası kohortta ise %23 oranında bildirilmiştir [43]. Bunun sebebi ülkemizde HIV enfeksiyonu prevalansının düşük olması olabilir; ancak ülkemiz son yıllarda HIV enfeksiyonu sıklığının en çok artış gösterdiği ülkeler arasındadır [78], bu nedenle önümüzdeki yıllarda daha çok HIV pozitif BL vakasının karşımıza çıkacağı öngörülebilir. Ayrıca çalışmamızda, hastaların %12,7'sinin HIV serolojisine hastanemizde hiç bakılmadığı tespit edilmiştir, bu da düşük pozitiflik oranının bir başka sebebi olabilir. HIV pozitif BL hastalarıyla yapılan bir çalışmada HIV enfeksiyonunun ölüm riskini 1,46 kat arttırdığı gösterilmiştir [79], ancak Alderuccio ve arkadaşları tarafından daha yakın zamanda yapılan bir çalışmada HIV enfeksiyonunun BL hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir [80]. Dolayısıyla literatürde HIV pozitifliğinin prognostik önemi ile ilgili veriler çelişkilidir, ama yine de günümüzde BL hastalarında toplam sağkalım oranlarının artmasıyla beraber ve ayrıca optimal hasta yönetimi için, eşlik eden HIV enfeksiyonunu atlamamak adına yeni tanı alan hastalardan seroloji gönderilmesi faydalı olacaktır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların büyük kısmı (%67,6) evre 4 hastalığa sahiptir, %71,8'i ise evre 3 veya 4 hastalığa sahiptir. BL hastalarının yaklaşık %30 kadarının evre 1 veya 2 hastalıkla, %70 kadarının ise evre 3 veya 4 hastalıkla tanı aldığı bilinmektedir [81]. Olszewski ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da ABD kohortunun %78'i, uluslararası kohortun ise %79'u evre 3 veya 4 hastalığa sahiptir [43]. Wasterlid ve arkadaşları tarafından İsveç'te yapılan çalışmada ise hastaların %85'i evre 4 hastalığa sahiptir [46]. Kohortumuzda evre 4 hastalığa sebep olan en önemli faktörler, kemik iliği ve/veya SSS tutulumudur. Tanı anında kemik iliği tutulumu hastaların %50,7'sinde, SSS tutulumu ise %9,9'unda izlenmiştir. Literatürde tanı anında hastaların %30-38'inde kemik iliği tutulumu, %13-17'sinde SSS tutulumu görüldüğü bildirilmiştir [17]. Olszewski ve arkadaşlarının çalışmasında; ABD kohortunda kemik iliği tutulumu hastaların %35'inde, SSS tutulumu ise %19'unda mevcuttur; uluslararası kohorttaki kemik iliği tutulum oranı çalışmada belirtilmemiş olup SSS tutulumu %10'dur [30, 43]. Wasterlid ve arkadaşlarının çalışmasında ise kemik iliği tutulumu %25 hastada, SSS tutulumu %9,6 hastada izlenmiştir [46]. Bu verilerin ışığında kohortumuzda kemik iliği tutulum oranının literatüre göre yüksek olduğunu, SSS tutulum oranının ise literatürle tutarlı olduğunu söylemek mümkündür.

SSS tutulumlarının çoğu leptomeningeal tutulumdur, bu sonuç da literatür verileriyle uyumludur. Ülkemizde BL hastalarıyla ilgili yapılmış geniş bir kohort çalışması bulunmamaktadır, dolayısıyla yüksek kemik iliği tutulum oranının ülkemize özgü bir durum olup olmadığını söylemek güçtür. Bu sonucun daha ziyade hastane kayıt sistemleriyle ilgili olabileceği düşünülmektedir, vaka sayımızın nispeten az olması da bir belirleyici faktör olabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %40,8'inde *MYC* yenidizilimi gösterilmiştir; dolayısıyla hastaların çoğu klinik, morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularla BL tanısı almış hastalardır. Hastaların önemli bir kısmında (%53,5) *MYC* yenidizilimine hiç bakılmamıştır, bunun başlıca sebebi 2016 sınıflamasında DSÖ'nün BL tanısında bu kriteri zorunlu tutmasıyla testin son yıllarda daha yaygın hale gelmesidir. %5,6 hastada ise *MYC* yenidizilimi gösterilememiştir, literatüre göre de yaklaşık %10 hastada gösterilemediği bilinmektedir, muhtemelen bu hastaların bir kısmı 11q aberasyonlu BLL hastalarıdır. Hastalarda ileri evre hastalık ve yüksek kemik iliği tutulum oranıyla paralel bir şekilde LDH yüksekliği (%81,7), anemi (%62), trombositopeni (%35,2) ve hipoalbuminemi (%36,6) en yaygın görülen laboratuvar bulgularıdır.

Hastaların %12,7'si geleneksel sınıflamaya göre düşük riskli (evre 1 veya 2 ve normal LDH düzeyi) gruptadır; ancak NHL IPI skoruna göre %22 hastanın, BL-IPI skoruna göre ise %25,4 hastanın düşük riskli grupta olduğu görülmüştür. Olszewski ve arkadaşlarının BL-IPI skorunu tanımladıkları çalışmada düşük riskli hastalar %18 oranındadır [43]. Aradaki fark, kohortumuzda diğer çalışmanın kohortuna kıyasla ortanca tanı yaşının ve SSS tutulum oranının daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızın sonuçları güncel skorlama sistemleriyle beraber daha fazla hastanın düşük riskli grupta değerlendirilebileceğini desteklemektedir, skorların sağkalıma etkisi daha sonra tartışılacaktır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca izlem süresi 11,4 aydır. Olszewski ve arkadaşlarının çalışmasında bu süre ABD kohortunda 45 ay, uluslararası kohortta 52 aydır [43]. Wasterlid ve arkadaşlarının çalışmasında ise 41 aydır [46]. Bu durumun sebebi çalışmamızda erken mortalite oranının daha yüksek olması olabilir, çalışmamızda 1 yıllık toplam sağkalım %58 olarak hesaplanmıştır, yani ortanca izlem

süresinin sonunda hastaların önemli bir kısmı kaybedilmiştir. İlk indüksiyon rejimi olarak hastaların hiperCVAD, doz ayarlı R-EPOCH, CHOP, CODOX-M veya CALGB rejimlerinden birini aldığı görülmüştür. Literatürdeki az sayıda çalışmayla [30, 59] uyumlu olarak farklı tedavi rejimleri arasında tam remisyon oranı veya tedavi ilişkili mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi ilişkili mortalite, yine literatürle uyumlu olarak en yüksek hiperCVAD alan grupta izlenmiştir [47]. Ayrıca, tedavi ilişkili mortalite izlenen 11 hastanın 8'i 40 yaş, 3'ü 60 yaş üzerindedir; dolayısıyla vaka sayısı az olmakla birlikte, yaş artışıyla beraber toksisite riskinin arttığı öne sürülebilir. Hastaların %80,3'ü en az 1 doz rituksimab almıştır; Olszewski ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran ABD kohortunda %91, uluslararası kohortta %95'tir [43]. Wasterlid ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %53,6'dır [46]; bunun en önemli sebebi çalışmaya 2000-2010 yılları arasında tanı almış hastaların dahil edilmesi ve rituksimabın o dönemde daha az kullanılıyor olmasıdır. Çalışmamızda rituksimab alan hastalarda daha iyi sağkalım oranları gözlenirse de muhtemelen vaka sayısının görece düşük olmasıyla ilgili olarak istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir ($p=0,16$); ancak bu sonucu yorumlarken hastanemiz kayıtlarından rituksimab doz ve uygulama sıklığı hakkında bazı hastalarda sınırlı bilgi elde edilebildiği belirtilmelidir.

Hastaların %29,6'sına hematopoietik kök hücre nakli yapılmıştır ve öncelikli tercihin otolog nakil (%22,5) olduğu görülmüştür. Nakil yapılan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha iyi sağkalım oranları izlense de bu hastaların önemli bir kısmını düşük riskli (%38,1) hastaların oluşturduğu unutulmamalıdır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda BL hastalarında naklin ek bir sağkalım avantajı sağlamadığı gösterilmiştir [40, 65], ancak bu konuda yapılmış randomize kontrollü bir çalışma yoktur.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ilk indüksiyon sonucunda refrakter hastalığı olanlarda 1 yıllık toplam sağkalım %24, ortanca toplam sağkalım 5,6 ay olarak hesaplanmıştır. Remisyona giren hastaların ise 14'ünde (%19,7) relaps gelişmiştir ve bu hastalarda 1 yıllık toplam sağkalım %39, 3 yıllık toplam sağkalım %31, ortanca toplam sağkalım ise 11,2 ay olarak hesaplanmıştır. Böylelikle relaps/refrakter BL hastalarının prognozunun oldukça kötü olduğu çalışmamızla da desteklenmiştir, bu hastalarda farklı tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızda sağkalım üzerine prognostik etkisi olabileceği düşünülen faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, B semptomları varlığı, ECOG performans skoru, evre, kemik iliği tutulumu, SSS tutulumu, LDH yüksekliği, hipoalbuminemi, anemi ve trombositopeni değişkenlerine bakılmıştır. Sayısal değişkenler olan yaş için 40, ECOG performans skoru için 2 eşik değerleri literatürdeki benzer çalışmalara bakarak belirlenmiştir. Kohortumuzun çoğunu evre 4 hastalığın oluşturduğu göz önünde bulundurularak evre 4 ve evre 1-3 şeklinde bir karşılaştırma yapılmıştır. LDH yüksekliği, hipoalbuminemi, anemi ve trombositopeni için ise laboratuvarımızda belirlenmiş olan eşik değerler kullanılmıştır.

Yaşın 40 ve üzerinde olması, kadın cinsiyet ve B semptomları varlığı daha düşük sağkalım oranlarıyla ilişkili olsa da bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yaş için NHL IPI skorunda kullanılan 60 eşik değerine de ayrıca bakılmış, yaşın 60 ve üzerinde olması da yine daha düşük sağkalım oranlarıyla ilişkili bulunmuştur; ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Olszewski ve arkadaşlarının ile Wasterlid ve arkadaşlarının çalışmalarında da kadın cinsiyetin ve B semptomları varlığının istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım farkına yol açmadığı gösterilmiştir; ancak yaşın 40 ve üzerinde olması her iki çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla tek değişkenli analizlerde HR: 1,79 ve 6,4) [43, 46]. Çalışmamızda istatistiksel anlamlı fark bulunamamasının nedeni örneklem sayımızın düşüklüğü olabilir.

ECOG performans skorunun 2 ve üzerinde olması daha düşük 3 yıllık toplam sağkalım (%70'e karşın %31) ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,000$). Daha düşük 3 yıllık hastaliksız sağkalımla da ilişkili bulunmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,34$). Çok değişkenli analizlerde de ECOG performans skorunun 2 ve üzerinde olmasının dönemsel ölüm riskinde 2 kat (%95 GA: 2,3-12,1; $p=0,000$) artışa yol açtığı gösterilmiştir. Hem NHL IPI hem de BL-IPI'de ECOG performans skorunun 2 ve üzerinde olması bir risk faktörüdür ve bu durum çalışmamızla da desteklenmiştir.

Evre 4 hastalık varlığı hem daha düşük 3 yıllık toplam sağkalım (%82'ye karşın %39, $p=0,002$) hem de daha düşük 3 yıllık hastaliksız sağkalım (%85'e karşın %47, $p=0,01$) ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde de evre 4 hastalık varlığının dönemsel ölüm riskinde 5 kat (%95 GA: 1,3-19,9; $p=0,02$) artışa yol açtığı

gösterilmiştir. Her ne kadar NHL IPI skorunda da evre 3 veya 4 hastalık varlığı bir risk faktörü olsa da bu durum literatürdeki diğer çalışmalarla desteklenmemiştir. Olszewski ve arkadaşlarının çalışmasında evre 3 veya 4 hastalık varlığı tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı sağkalım düşüklüğüne yol açsa da çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ve BL-IPI skoruna evre dahil edilmemiştir [43]. Wasterlid ve arkadaşlarının çalışmasında ise evre 3 veya 4 hastalık varlığı daha düşük sağkalım oranları ile ilişkili olsa da tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır [46].

Kemik iliği tutulumu hem daha düşük 3 yıllık toplam sağkalım (%73'e karşın %32, $p=0,001$) hem de daha düşük 3 yıllık hastaliksız sağkalım (%85'e karşın %36, $p=0,001$) ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde de kemik iliği tutulumunun dönemsel ölüm riskinde 4,9 kat (%95 GA: 1,1-22,6; $p=0,04$) artışa yol açtığı gösterilmiştir. Olszewski ve arkadaşlarının çalışmasında kemik iliği tutulumu tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı sağkalım düşüklüğüne yol açsa da bu durum çok değişkenli analizlerde gösterilememiştir, dolayısıyla BL-IPI skoruna kemik iliği tutulumu dahil edilmemiştir. Buna karşın SSS tutulumu hem tek hem de çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (HR: 1,61) ve BL-IPI skoruna dahil edilmiştir [43]. Çalışmamızda ise SSS tutulumu daha düşük 3 yıllık toplam sağkalım (%58'e karşın %14, $p=0,005$) ile ilişkili bulunmuştur, daha düşük 3 yıllık hastaliksız sağkalım (%66'ya karşın %0) ile ilişkili olsa da bu durum istatistiksel olarak sınırda anlamlıdır ($p=0,05$). Çok değişkenli analizlerde SSS tutulumunun dönemsel ölüm riskinde 2,6 kat (%95 GA: 0,9-7,3) artışa yol açtığı gösterilmiştir ve bu durum da istatistiksel olarak sınırda anlamlıdır ($p=0,067$). Dolayısıyla çalışmamız SSS tutulumunun düşük sağkalıma sebep olduğunu desteklemektedir; fakat Olszewski ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak kemik iliği tutulumunun da düşük sağkalıma sebep olduğu bulunmuştur, ancak bu sonucu yorumlarken kohortumuzdaki kemik iliği tutulum oranının literatüre göre yüksek olduğunu unutmamak gerekir.

LDH yüksekliği daha düşük 3 yıllık toplam sağkalım (%92'ye karşın %43) ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,007$). Daha düşük 3 yıllık hastaliksız sağkalım (%85'e karşın %55) ile ilişkili bulunsa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,1$). Çok değişkenli analizlerde ise LDH yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı bir dönemsel ölüm riski yarattığı gösterilememiştir ($p=0,25$). LDH yüksekliği hem NHL IPI'de hem

de BL-IPI'de bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Wasterlid ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim çalışmamızda olduğu gibi tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunsa da çok değişkenli analizlerde anlamlı bulunmamıştır [46]. Bu durum gerek o çalışmada gerekse bizim çalışmamızda örneklem sayısının düşüklüğünden kaynaklanıyor olabilir.

Hipoalbuminemi, anemi ve trombositopeni daha düşük 3 yıllık toplam sağkalım (sırasıyla %59'a karşın %42; %70'e karşın %40 ve %70'e karşın %20) ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla p değerleri=0,04; 0,009 ve 0,000). Daha düşük 3 yıllık hastaliksız sağkalım (sırasıyla %68'e karşın %52, %79,7'ye karşın %51 ve %81'e karşın %21) ile ilişkili de olsalar, hipoalbuminemi için bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p değerleri=0,07; 0,02 ve 0,000). Çok değişkenli analizlerde ise bu üç parametre içinden yalnızca trombositopeninin istatistiksel anlamlı olarak 6,7 kat (%95 GA: 2,05-21,8; p=0,002) dönemsel ölüm riskinde artış yarattığı gösterilmiştir. Bu parametreler şimdiye dek hiçbir risk skoruna dahil edilmemiştir. Olszewski ve arkadaşlarının çalışmasında anemi ve hipoalbumineminin tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı olarak sağkalımda azalmaya yol açtığı gösterilse de bu durum çok değişkenli analizlerle desteklenememiştir; Wasterlid ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu parametrelerin hiçbirine bakılmamıştır. Çalışmamızda trombositopeninin hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde anlamlı etkisinin olduğu gösterilmesi dikkat çekicidir. Ayrıca bu hastalardaki trombositopeninin başlıca sebebi kemik iliği tutulumu olduğu için bu durum, kemik iliği tutulumunun sağkalım üzerindeki kötü prognostik etkisini de desteklemektedir.

Farklı risk sınıflamalarının kohortumuzdaki etkinliği incelendiğinde ise; geleneksel sınıflamada, düşük risk grubu daha yüksek 3 yıllık toplam sağkalım (%47'ye karşın %89) ve hastaliksız sağkalım (%57'ye karşın %89) oranlarıyla ilişkili olsa da bu durumun istatistiksel anlamlı olmadığı gösterilmiştir (sırasıyla p=0,08 ve 0,21). NHL IPI skoruna göre yapılan risk sınıflamasında ise en yüksek 3 yıllık toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları düşük riskli grupta (sırasıyla %93 ve %93), en düşük oranlar ise yüksek riskli grupta (sırasıyla %15 ve %29) bulunmuştur (sırasıyla p=0,000 ve 0,02). Yalnızca 3 yıllık toplam sağkalım analizinde düşük-orta riskli grup ile yüksek-orta riskli grubun sıralaması beklenenden farklıdır, düşük-orta riskli grupta 3 yıllık toplam sağkalım %54, yüksek-orta riskli grupta ise %66

bulunmuştur; bu anlamda çalışmamızın sonuçlarına göre NHL IPI'nin BL için ideal bir model olmadığı söylenebilir. BL IPI skoruna göre yapılan risk sınıflamasında ise 3 yıllık toplam sağkalım düşük risk grubunda %82, orta risk grubunda %65, yüksek risk grubunda ise %27 olarak hesaplanmıştır ($p=0,000$); 3 yıllık hastalısız sağkalım ise sırasıyla %81, %71 ve %36 olarak hesaplanmıştır ($p=0,02$). Buna göre, çalışmamızın sonucunda BL-IPI risk skorunun BL hastalarında uygun bir prognostik sistem olduğu ve sağkalımı ön gördürmede etkin olduğu desteklenmiştir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları; retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olmasına bağlı olarak örneklem sayısının düşük olması ve hastane kayıt sisteminde özellikle eski tarihli bazı kayıtlarda eksiklikler olmasıdır. Bir başka kısıtlılık ise hastaların tanı anındaki kemik iliği tutulum oranının literatüre göre yüksek olmasıdır. Bu konuda yapılacak daha yüksek örneklem sayısına sahip prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

“Erişkin Burkitt Lenfoma Hastalarında Burkitt Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (BL-IPI) Kullanımının Değerlendirilmesi” isimli çalışmamızın sonuçları aşağıda sıralanmıştır;

- BL hastalarının büyük kısmı tanı anında evre 3 veya 4 hastalığa sahiptir. Evre 4 hastalığa sebep olan en önemli faktörler kemik iliği ve/veya SSS tutulumudur.
- BL hastalarında yaygın olarak kullanılan tedavi rejimlerinin arasında tam remisyon oranı ve tedavi ilişkili mortalite açısından anlamlı fark yoktur.
- Hematopoyetik kök hücre nakli yapılan hastalarda 3 yıllık toplam ve hastalıksız sağkalım oranları anlamlı olarak daha yüksektir.
- Refrakter hastalığı olan veya remisyona girdikten sonra izlemde relaps gelişen hastaların prognozu kötüdür.
- ECOG performans skorunun 2 ve üzerinde olması, evre 4 hastalık varlığı, kemik iliği tutulumu ve trombositopeni varlığı dönemsel ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış yaratmaktadır.
- SSS tutulumu dönemsel ölüm riskinde sınırda anlamlı artışa yol açmaktadır.
- Geleneksel sınıflamaya göre yüksek riskli olarak sınıflanan hastaların bir bölümü BL-IPI skora sistemiyle düşük riskli olarak sınıflanmaktadır.
- BL-IPI risk skora sistemi, BL’da kullanılan diğer risk skora sistemleri olan geleneksel sınıflama ve NHL IPI sistemine göre prognozu daha iyi öngörmektedir.

Bu sonuçların ışığında önerilerimiz şu şekildedir;

- Her ne kadar BL-IPI skorunun sağkalımı etkin olarak öngördürebildiği çalışmamızda desteklense de kemik iliği tutulumu, trombositopeni ve evre 4 hastalık varlığı parametrelerinin de kohortumuzda çok değişkenli analizlerde sağkalım üzerine anlamlı etkisi gösterilmiştir. Bu bağlamda,

BL-IPI'ye dahil edilen parametrelerden “SSS tutulumu” yerine “SSS tutulumu ve/veya kemik iliği tutulumu” veya “evre 4 hastalık” parametrelerinden birinin eklenmesi daha uygun olabilir. BL-IPI skorunun tanımlandığı referans çalışmada düşük riskli grupta %58 hastanın ileri evre hastalığı olmasına rağmen yalnızca %12'sinin kemik iliği tutulumu olduğu belirtilmiştir. Bu oranın daha yüksek olduğu çok merkezli geniş bir kohortta BL-IPI risk skorunun etkinliğinin değerlendirileceği bir çalışma yapılabilir.

- BL-IPI skorlamasının sağkalım için prediktif gücünün kohortumuzda teyit edilmesi bu skorlamanın istatistik gücünü desteklemektedir. Ancak, BL-IPI skorlamasının prognostik önemi hususunda şüphe olmayan hastalık evresini bir risk faktörü olarak içermemesi (Olszewski ve arkadaşlarının çalışmasında tek değişkenli analizde en güçlü risk faktörü iken, çok değişkenli analizde anlamlı bulunmamıştır) klinik pratik bağlamında tartışılması gereken bir durumdur. Hodgkin lenfoma hastalığına benzer şekilde [82] ilerlemiş BL vakaları için ayrı bir risk skorlaması geliştirilmesi, üstünde durulması gereken bir konudur.
- Literatürdeki az sayıda çalışmada hematopoietik kök hücre naklinin BL hastalarında anlamlı bir sağkalım avantajına neden olmadığı vurgulanmıştır, ancak çalışmamızda nakil yapılan hastalarda sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur. Yeni geliştirilen prognostik skorlama sistemleriyle özellikle düşük riskli gruba hematopoietik kök hücre naklinin deneneceği çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmalar planlanabilir.
- Düşük riskli hasta grubuna daha az toksik tedavi rejimlerinin deneneceği çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmalar planlanabilir.
- Relaps/refrakter hastalar ve tedavi ilişkili mortalitenin daha sık görüldüğü yaşlı hastalar için yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Burkitt, D.P., *The discovery of Burkitt's lymphoma*. Cancer, 1983. **51**(10): p. 1777-86.
2. Ferry, J.A., *Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis*. Oncologist, 2006. **11**(4): p. 375-83.
3. Epstein, M.A., B.G. Achong, and Y.M. Barr, *Virus Particles in Cultured Lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma*. Lancet, 1964. **1**(7335): p. 702-3.
4. Saleh, K., et al., *Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: a Systematic Review*. Curr Oncol Rep, 2020. **22**(4): p. 33.
5. Linch, D.C., *Burkitt lymphoma in adults*. Br J Haematol, 2012. **156**(6): p. 693-703.
6. Rappaport, H., D.H. Wright, and R.F. Dorfman, *Suggested criteria for the diagnosis of Burkitt's tumor*. Cancer Res, 1967. **27**(12): p. 2632.
7. *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**(10): p. 2112-35.
8. Harris, N.L., et al., *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group*. Blood, 1994. **84**(5): p. 1361-92.
9. Diebold, J., *World Health Organization classification of malignant lymphomas*. Experimental Oncology, 2001. **23**(2): p. 101-103.
10. Harris, N.L., et al., *The World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms: What's new?* Annals of Oncology, 2008. **19**: p. 119-119.
11. Swerdlow, S.H., et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. ed. th. 2008, WHO Press: Geneva, Switzerland.
12. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-2390.

13. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group*. Br J Haematol, 1976. **33**(4): p. 451-8.
14. Saglam, A., et al., *Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification*. Turk J Med Sci, 2018. **48**(5): p. 1013-1023.
15. Boerma, E.G., et al., *Gender and age-related differences in Burkitt lymphoma--epidemiological and clinical data from The Netherlands*. Eur J Cancer, 2004. **40**(18): p. 2781-7.
16. Kelly, J.L., et al., *Outcomes of patients with Burkitt lymphoma older than age 40 treated with intensive chemotherapeutic regimens*. Clin Lymphoma Myeloma, 2009. **9**(4): p. 307-10.
17. Blum, K.A., G. Lozanski, and J.C. Byrd, *Adult Burkitt leukemia and lymphoma*. Blood, 2004. **104**(10): p. 3009-20.
18. Burmeister, T., et al., *Molecular heterogeneity of sporadic adult Burkitt-type leukemia/lymphoma as revealed by PCR and cytogenetics: correlation with morphology, immunology and clinical features*. Leukemia, 2005. **19**(8): p. 1391-8.
19. Knowles, D.M., *Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma*. Hematol Oncol Clin North Am, 2003. **17**(3): p. 785-820.
20. Guech-Ongey, M., et al., *AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology?* Blood, 2010. **116**(25): p. 5600-4.
21. van den Bosch, C., *A Role for RNA Viruses in the Pathogenesis of Burkitt's Lymphoma: The Need for Reappraisal*. Adv Hematol, 2012. **2012**: p. 494758.
22. Lam, K.M., et al., *Circulating Epstein-Barr virus-carrying B cells in acute malaria*. Lancet, 1991. **337**(8746): p. 876-8.

23. Zayac, A.S. and A.J. Olszewski, *Burkitt lymphoma: bridging the gap between advances in molecular biology and therapy*. *Leuk Lymphoma*, 2020. **61**(8): p. 1784-1796.
24. Dalla-Favera, R., et al., *Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982. **79**(24): p. 7824-7.
25. Grande, B.M., et al., *Genome-wide discovery of somatic coding and noncoding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma*. *Blood*, 2019. **133**(12): p. 1313-1324.
26. Richter, J., et al., *Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing*. *Nat Genet*, 2012. **44**(12): p. 1316-20.
27. Love, C., et al., *The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma*. *Nat Genet*, 2012. **44**(12): p. 1321-5.
28. Schmitz, R., et al., *Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics*. *Nature*, 2012. **490**(7418): p. 116-20.
29. Panea, R.I., et al., *The whole-genome landscape of Burkitt lymphoma subtypes*. *Blood*, 2019. **134**(19): p. 1598-1607.
30. Evens, A.M., et al., *Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers*. *Blood*, 2021. **137**(3): p. 374-386.
31. Haralambieva, E., et al., *Florid granulomatous reaction in Epstein-Barr virus-positive nonendemic Burkitt lymphomas: report of four cases*. *Am J Surg Pathol*, 2004. **28**(3): p. 379-83.
32. Schragger, J.A., et al., *Granulomatous reaction in Burkitt lymphoma: correlation with EBV positivity and clinical outcome*. *Am J Surg Pathol*, 2005. **29**(8): p. 1115-6.

33. Granai, M., et al., *Burkitt lymphoma with a granulomatous reaction: an M1/Th1-polarised microenvironment is associated with controlled growth and spontaneous regression*. *Histopathology*, 2022. **80**(2): p. 430-442.
34. Leucci, E., et al., *MYC translocation-negative classical Burkitt lymphoma cases: an alternative pathogenetic mechanism involving miRNA deregulation*. *J Pathol*, 2008. **216**(4): p. 440-50.
35. Just, P.A., et al., *18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in AIDS-related Burkitt lymphoma*. *AIDS Patient Care STDS*, 2008. **22**(9): p. 695-700.
36. Karantanis, D., et al., *18F-FDG PET and PET/CT in Burkitt's lymphoma*. *Eur J Radiol*, 2010. **75**(1): p. e68-73.
37. Kyoung Jung, H., et al., *Bilateral breasts involvement in Burkitt's lymphoma detected only by FDG-PET*. *Clin Imaging*, 2006. **30**(1): p. 57-9.
38. Network, N.C.C. *Burkitt Lymphoma (Version 3.2016)*. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
39. Ribrag, V., et al., *Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10036): p. 2402-11.
40. Malkan Ü, Y., et al., *The Prognosis of Adult Burkitt's Cell Leukemia in Real-Life Clinical Practice*. *Turk J Haematol*, 2016. **33**(4): p. 281-285.
41. *A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma*. *New England Journal of Medicine*, 1993. **329**(14): p. 987-994.
42. Castillo, J.J., E.S. Winer, and A.J. Olszewski, *Population-based prognostic factors for survival in patients with Burkitt lymphoma: an analysis from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database*. *Cancer*, 2013. **119**(20): p. 3672-9.
43. Olszewski, A.J., et al., *Burkitt Lymphoma International Prognostic Index*. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. **39**(10): p. 1129-1138.

44. Mead, G.M., et al., *A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial)*. *Blood*, 2008. **112**(6): p. 2248-2260.
45. Lacasce, A., et al., *Modified Magrath Regimens for Adults with Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: Preserved Efficacy with Decreased Toxicity*. *Leukemia & Lymphoma*, 2004. **45**(4): p. 761-767.
46. Wästerlid, T., et al., *Population based study of prognostic factors and treatment in adult Burkitt lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study*. *Leukemia & Lymphoma*, 2011. **52**(11): p. 2090-2096.
47. Crombie, J. and A. LaCasce, *The treatment of Burkitt lymphoma in adults*. *Blood*, 2021. **137**(6): p. 743-750.
48. Magrath, I., et al., *Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen*. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(3): p. 925-34.
49. Mead, G.M., et al., *An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study*. *Ann Oncol*, 2002. **13**(8): p. 1264-74.
50. Mead, G.M., et al., *A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial)*. *Blood*, 2008. **112**(6): p. 2248-60.
51. Barnes, J.A., et al., *Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(8): p. 1859-64.
52. Thomas, D.A., et al., *Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(8): p. 2461-70.
53. Thomas, D.A., et al., *Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia*. *Cancer*, 2006. **106**(7): p. 1569-80.

54. Rizzieri, D.A., et al., *Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251*. *Cancer*, 2004. **100**(7): p. 1438-48.
55. Rizzieri, D.A., et al., *Improved efficacy using rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or aggressive lymphomas: cancer and Leukemia Group B study 10 002*. *Br J Haematol*, 2014. **165**(1): p. 102-11.
56. Divine, M., et al., *Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(12): p. 1928-35.
57. Dunleavy, K., et al., *Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(20): p. 1915-25.
58. Roschewski, M., et al., *Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(22): p. 2519-2529.
59. Oosten, L.E.M., et al., *Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens*. *Ann Hematol*, 2018. **97**(2): p. 255-266.
60. Hoelzer, D., et al., *Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia*. *Blood*, 1996. **87**(2): p. 495-508.
61. van Imhoff, G.W., et al., *Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma*. *Leukemia*, 2005. **19**(6): p. 945-52.
62. Hoelzer, D., et al., *Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial*. *Blood*, 2014. **124**(26): p. 3870-9.
63. Nie, M., et al., *Effect of rituximab on adult Burkitt's lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. *Annals of Hematology*, 2016. **95**(1): p. 19-26.

64. Hill, Q.A. and R.G. Owen, *CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use*. *Blood Rev*, 2006. **20**(6): p. 319-32.
65. Maramattom, L.V., et al., *Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. **19**(2): p. 173-9.
66. Short, N.J., et al., *Outcomes of adults with relapsed or refractory Burkitt and high-grade B-cell leukemia/lymphoma*. *Am J Hematol*, 2017. **92**(6): p. E114-E117.
67. Sandlund, J.T., *Burkitt lymphoma: staging and response evaluation*. *Br J Haematol*, 2012. **156**(6): p. 761-5.
68. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(3): p. 205-16.
69. Cheson, B.D., et al., *Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(4): p. 1244.
70. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(5): p. 579-86.
71. Mussolin, L., et al., *Minimal disseminated disease in high-risk Burkitt's lymphoma identifies patients with different prognosis*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(13): p. 1779-84.
72. Shiramizu, B., et al., *Impact of persistent minimal residual disease post-consolidation therapy in children and adolescents with advanced Burkitt leukaemia: a Children's Oncology Group Pilot Study Report*. *Br J Haematol*, 2015. **170**(3): p. 367-71.
73. Masciopinto, P., et al., *The Role of Autoimmune Diseases in the Prognosis of Lymphoma*. *J Clin Med*, 2020. **9**(11).

74. Soliman, D.S., et al., *Concomitant Classic Hodgkin Lymphoma of Lymph Node and cMYC-Positive Burkitt Leukemia/Lymphoma of the Bone Marrow Presented Concurrently at the Time of Presentation: A Rare Combination of Discordant Lymphomas*. Clin Med Insights Blood Disord, 2016. **9**: p. 23-8.
75. Kotila, T.R., et al., *Hodgkin's disease after treatment for Burkitt's lymphoma: case report*. East Afr Med J, 2001. **78**(6): p. 334-6.
76. Chapman, A.L. and A.B. Rickinson, *Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease*. Ann Oncol, 1998. **9 Suppl 5**: p. S5-16.
77. Violeta Filip, P., et al., *MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment*. J Med Life, 2018. **11**(3): p. 187-193.
78. Gulumser, C. and T. Erbaydar, *HIV/AIDS epidemic in Turkey and use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants*. Turk J Obstet Gynecol, 2015. **12**(4): p. 192-198.
79. Han, X., et al., *HIV Infection and Survival of Lymphoma Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. **26**(3): p. 303-311.
80. Alderuccio, J.P., et al., *HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis*. Blood advances, 2021. **5**(14): p. 2852-2862.
81. Jaffe, E.S., *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Vol. 3. 2001: Iarc.
82. Hasenclever, D. and V. Diehl, *A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease*. N Engl J Med, 1998. **339**(21): p. 1506-14.

EKLER

EK 1: Veri Toplama Formu

Hasta no	
Doğum tarihi	
Cinsiyet	
İlk başvuru tarihi	
Tanı tarihi	
Tanı yaşı	
Komorbiditeler	
ECOG performans skoru	
B semptomları (Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi)	Var/Yok/Bilinmiyor
<i>MYC</i> yenidizilimi	Var/Yok/Bilinmiyor
Tanı anında kemik iliği tutulumu	Var/Yok
Tanı anında SSS tutulumu	Var/Yok Varsa tipi: leptomeningeal/parankimal
Hastalık tutulum yerleri	
Ann Arbor evresi	
Tanı anındaki laboratuvar sonuçları	Hemoglobin: Lökosit sayısı: Trombosit sayısı: Albumin: LDH:
HIV durumu	Pozitif/Negatif Sonuç tarihi: Pozitif ise CD4 ⁺ hücre sayısı:
IPI	Skor: Risk kategorisi:
BL-IPI	Skor: Risk kategorisi:
Aldığı tedaviler (protokol ismi, kür sayıları ve tarihleri)	
İndüksiyon tedavisi	Protokol ismi: Tarih: Yanıt: Tam remisyon/Refrakter/Exitus

Reindüksiyon tedavisi (varsa)	Protokol ismi: Tarih: Yanıt: Tam remisyon/Refrakter/Exitus
SSS profilaksisi	Var/Yok
Radyoterapi	Aldı/Almadı Aldıysa detayı (tarih, doz, bölge):
Relaps	Var/Yok Var ise tarihi: Tedavi protokolü: Yanıt: Tam remisyon/Refrakter/Exitus
Hematopoietik kök hücre nakli nakli	Yapıldı/Yapılmadı Yapıldı ise tarihi: Yapıldı ise tipi: Otolog/Allojeneik
Son durum	Sağ/Exitus Exitus ise nedeni:
Son durum tarihi	
Ek not	