

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARDA,
CD30 POZİTİFLİĞİNİN KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HAYRUNNİSA PEKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARDA, CD30
POZİTİFLİĞİNİN KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HAYRUNNİSA PEKTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ.DR. ATAKAN TEKİNALP

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tecrubesini ve zamanını paylaőmamda tereddüt etmeyen, tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen tez danıőmanını sayın hocam Doç. Dr. Atakan Tekinalp'e,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta Anabilim Dalı Baőkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli ėretim üyelerine;

Tezimi hazırlarken destekleri ile bana yardımcı olan Hematoloji Anabilim dalının yan dal uzmanlarına ve dosyalara ulaőmamda yardımcı olan poliklinik sekreterlerine;

İhtisas eğitimim süresince birlikte çalıőtığım tüm değerli uzmanlarımıza ve başta eőkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Tüm hayatım boyunca bana güvenen, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, zorlu eğitim sürecimde hep yanımda olan çok değerli aileme sevgi, saygı ve en içten teőekkürlerimi sunarım.

DR. HAYRUNNİSA PEKTAŞ

KONYA 2023

ÖZET

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Tanılı Hastalarda, CD30 Pozitifliğinin Klinik Bulgular ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Dr. Hayrunnisa PEKTAŞ, Uzmanlık Tezi, Konya, 2023

Amaç: Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma (YBBHL) tanılı hastalarda, CD30 pozitifliğinin klinik bulgular ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2005-Kasım 2022 tarihleri arasındaki Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğine başvuran YBBHL tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalar incelendi. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, temel laboratuvar bulguları, hastalık evresi ve hastalığa özel risk skorlaması ve hastalığın tutulum bölgeleri kaydedildi. Öte yandan ilk uygulanan tedavi rejimi, ilk tedaviye yanıtı, tanı sonrası takiplerinde progresyon durumu, otolog ya da allojenik kök hücre transplantasyon öyküsü ve sağ kalım durumları değerlendirildi. Hastalar tanı anındaki preparatlardaki immunhistokimyasal boyanma özelliğine göre CD30 pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı ve iki grup tanı anındaki özellikleri, progresyon ve sağ kalım açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 111 hasta dahil edildi. Hastaların 18'i CD30(+), 93'ü CD30 (-)'ti. CD30(+)'lerde kalsiyum değeri medyan 8,8 mmol/L iken CD30 (-)'lerde 9,2 mmol/L olup CD30(-) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p:0,013). Tahmini medyan toplam sağ kalım (TSK), CD30 (+) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük bulundu (36,9 aya karşın 100,9 ay, p:0,155). Tahmini medyan progresyonsuz sağ kalım (PSK)'da CD30 (+) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşüktü (37 aya karşın 100,9 ay, p:0,849). 2 yıllık TSK sırayla CD30(+) ve (-)

hastalarda %70'e karşın %84, 3 yıllık TSK ise %42'ye karşın %67 oranında bulundu. İki yıllık PSK ise sırayla %50'ye %80 oranında hesaplandı. Beş yıllık PSK CD30(+) hasta grubunda hesaplanamazken, CD30(-)'lerde %60 bulundu.

Sonuç: Çalışmamız YBBHL CD30(-) hasta grubunda kalsiyum anlamlı yüksek bulundu. Literatürde yeterli veri olmaması, serum kalsiyum ile CD30'u karşılaştıran daha fazla çalışma gereksinimini ortaya koymuştur. Toplam ve progresyonsuz sağ kalım ile CD30 arasında anlamlı farklılık bulunmadı. YBBHL CD30(+) ve (-) hastalarının epidemiyolojik bulguları, laboratuvar, klinik özellikleri ve sağ kalım sonuçları karşılaştırıldığında bulunan benzerlik ve farklılıkların, CD30(+) hastalara yaklaşım ve tedavilerinin farklı olması gerektiği konusundan tam bir ilişki ortaya koyamazken; daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği konusunda fikir vericidir.

Anahtar Kelimeler: Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma, CD30, Toplam Sağ Kalım, Progresyonsuz Sağ Kalım

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship of CD30 Positivity with Clinical Findings in Patients Diagnosed with Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Dr. Hayrunnisa Pektaş, Konya, 2023

Objective: It is aimed to evaluate the relationship of CD30 positivity with clinical findings in patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (DBBHL).

Materials and methods: January 2005-November 2022, patients who were admitted to Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hematology clinic and followed up and treated with the diagnosis of DBBHL were examined in our study. Demographic characteristics of the patients at the time of diagnosis, basic laboratory findings, disease stage and disease-specific risk scoring and the regions of involvement of the disease were recorded. On the other hand, the first treatment regimen applied, the response to the first treatment, the progression status of the follow-up after diagnosis, the history of autologous or allogeneic stem cell transplantation and the survival status were evaluated. Patients were divided into two groups, CD30 positive and negative, according to the immunohistochemical staining property of the preparations at the time of diagnosis, and the two groups were compared in terms of their characteristics at the time of diagnosis, progression and survival.

Results: 111 Patients were included in our study. 18 Of the patients were CD30(+), 93 of them were CD30 (-). While the median calcium value in CD30(+) was 8.8 mmol/L, it was found to be 9.2 mmol/L in CD30 (-) and statistically significantly higher in CD30(-) patients (p:0.013). Estimated median overall survival (OS) was found to be low in CD30 (+) patients, although not statistically significant (36.9 months versus 100.9 months, p:0.155). The estimated median

progression-free survival (PFS) was low, although not statistically significant, in CD30 (+) patients (37 months versus 100.9 months, p:0.849). 2-year OS was found to be 70% versus 84% in CD30(+) and (-) patients respectively, and 3-year OS was found to be 42% versus 67%. The two-year PFS was calculated at 50% and 80% respectively. While the five-year PFS could not be calculated in the CD30(+) patient group, it was found to be 60% in CD30(-) patients.

Conclusion: Our study found a significant increase in calcium in the DBBHL CD30(-) patient group. The lack of sufficient data in the literature has revealed the need for more studies comparing serum ca and CD30. There was no significant difference between total and progression-free survival and CD30. While the epidemiological findings, laboratory, clinical characteristics and survival results of DBBHL CD30(+) and (-) patients cannot reveal a complete relationship between the similarities and differences found when compared, the approach and treatment of CD30(+) patients should be different; it gives an idea that more comprehensive studies should be conducted.

Keywords: Diffuse Large B Cell Lymphoma, CD30, Overall Survival, Progression Free Survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İV
ÖZET	V
İÇİNDEKİLER.....	İX
TABLO LİSTESİ.....	X
ŞEKİL LİSTESİ.....	Xİ
SİMGELER VE KISALTMA LİSTESİ.....	Xİİ
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA.....	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Etyoloji.....	3
2.1.3 Tanı.....	4
2.1.1 Klinik Özellikler	7
2.1.2 Morfolojik Özellikler.....	8
2.1.3 İmmünofenotipleme:.....	10
2.1.4 Genetik Özellikler:	10
2.1.5 Ayırıcı Tanı	12
2.1.6 Prognostik Özellikler.....	13
2.1.7 Tedavi Genel Yaklaşım.....	15
2.1.8 CD30.....	18
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4 BULGULAR.....	25
5 TARTIŞMA	32
6 SONUÇ	36
7 KAYNAKLAR.....	38

TABLO LİSTESİ

Tablo 2-1 Ann Arbor evrelemesi.....	5
Tablo 2-2 YBBHL evrelemesinde sorgulanması gereken kriterler.....	5
Tablo 2-3 DSÖ B hücreli lenfoid proliferasyonlar ve lenfoma sınıflaması.....	6
Tablo 2-4 YBBHL tanı ve değerlendirmesi için gerekenler	8
Tablo 2-5 Prognostik göstergeler	14
Tablo 2-6 ECOG performans durumu sınıflaması	14
Tablo 4-1 Tüm YBBHL tanılı hastaların epidemiyolojik ve hastalık ilişkili özellikler.....	25
Tablo 4-2 CD30 (+) ve CD30 (-) durumuna göre epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	26
Tablo 4-3 CD30 (+) ve CD30 (-) hastalarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	28
Tablo 4-4: YBBHL tanılı hastalarda ilk verilen tedavi, n (%).....	29
Tablo 4-5 YBBHL tanılı hastalarda ilk verilen tedaviye yanıt n (%).....	29
Tablo 4-6 CD30 (+) ve (-) hastaların sağ kalım oranları	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2-1 CD30 yapısı ve TRAF'lar aracılığıyla sinyalleşme.....	20
Şekil 2-2 Yaygın büyük B lenfoma hücrelerinin CD30 pozitif güçlü boyanması ...	22
Şekil 4-1 YBBHL tanılı tüm hastaların toplam sağ kalım grafiği.....	30
Şekil 4-2 YBBHL tanılı tüm hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği.....	31

SİMGELER VE KISALTMA LİSTESİ

ABC	Activated B Cell
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor- T Cell
5F11	Tamamen İnsan Monoklonal Anti-CD30-Antikoru
AFM13	Bispesifik CD30/CD16 Antikoru
AKİT	Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu
ABHL	Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
AST	Aspartat Aminotransferaz
BCL2/MYC	B-Cell Lymphoma Gene-2/MYC
BL	Burkitt Lenfoma
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTK	Bruton Tyrosine Kinase
BUN	Blood Urea Nitrogen
CD	Cluster Of Differentiation
CD30L	CD30 Ligandı
CDKN2A	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2a
cDNA	Complementary DNA
CNS-IPI	Central Nervous System International Prognostic Index
CRD	Sistein Açısından Zengin Tekrar Alanları
DBBHL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
DA-R-EPOCH	Doza Ayarlı Rituksimab, Etoposit, Prednizon, Vinkristin, Siklofosamid Ve Doksorubisin
DD	Death Domain
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü

EBV	Epstein Barr Virüs
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ESMO	European Society For Medical Oncology
FDG-PET	18f Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
GA	Güven Aralığı
GCB	Germinal Center -Derived B Cell
GEP	Gen Ekspresyon Profillemesi
GİS	Gastrointestinal Sistem
GVHD	Graft Versus Host Hastalığı
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HHV8	Human Herpes Virüs 8
HIV	Human Immunodeficiency Virüs
HL	Hodgkin Lenfoma
HTLV-1	Human T-lenfotropik Virüs tip 1
INK4A/ARF	p16(INK4a) ve ARF'yi kodlayan tümör baskılayıcı protein
IPI	Uluslararası Prognostik İndeks
JAK-STAT	Janus Kinase/Signal Transducers And Activators Of Transcription
Kda	Kilodalton
Kİ	Kemik İliği
Kİ 1	Reed Steinberg Hücrelerine Özgü Anti CD30 Antikoru
Ki-67	İnsanlarda MKI67 Geni Tarafından Kodlanan Bir Protein

LDH	Laktat Dehidrogenaz
Lymph2Cx	Odaklanmış Bir Gen Ekspresyon Profillemesi Testi
MMAE	Monomethyl Auristatin E
MR	Manyetik Rezonans
MUM1 / IRF4	Multiple Myeloma Onkogen 1/ Interferon Regulatory Factor 4
NCCN-IPI	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı- Uluslararası Prognostik İndeks
NF-kB	Nuclear Factor Kappa B
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
NK	Natural Killer
NOS	Daha İleri Spesifiye Edilemeyen
OKİT	Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
OS	Overall Survival
PD1	Programmed Cell Death Protein 1
PSK	Progresyonsuz Sağkalım
PFS	Progression-Free Survival
R-CHOP	Ritüksimab, Siklofosamid, Adriamisin, Vinkristin ve Metilprednizolon
R-IPI	Revize IPI
RT	Radyoterapi
SGN-30	İlaç-Antikor Konjugatı
SSS	Santral Sinir Sistemi
TACE/ADAM17	Tumor Necrosis Factor-Alpha Converting Enzyme
Th1	T helper 1
TNFR	Tümör Nekroz Faktör Reseptör

TP53	Tümör Protein 53
TRADD	TNF Reseptörü İle İlişkili Ölüm Alanı
TRAF	Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor
TSK	Toplam Sağ Kalım
WHO	World Health Organization
Xmab2513	İkinci Nesil Anti-CD30 Humanize Antikor
YBBHL	Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Yaygın büyük B hücreli lenfoma (YBBHL), transforme B hücreleri, diffüz büyüme paterni ve yüksek proliferasyon fraksiyonundan oluşan heterojen bir tümör grubudur. YBBHL, non-Hodgkin lenfomanın (NHL) en sık görülen histolojik alt tipidir (1). YBBHL, yetişkinlerde NHL'lerin yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır (2).

CD30, tümör nekroz faktör reseptör (TNFR) ailesinin üyesinden biridir. Diğer birçok üye gibi TNFR süper ailesinden CD30; hücre dışı, hücre içi ve transmembran alanı bulunan glikoprotein reseptörüdür. Genel olarak, CD30 sağlıklı doku ve hücrelerde sınırlı bir dereceye kadar eksprese edilir. Erken fetal gelişimi sırasında CD30 ekspresyonu bildirilmiştir. Fetal gelişimin 8 ila 10. haftaları arasında, tüm fetal dokularda CD30 eksprese edilir. Fetal gelişimin 10. haftasında deride ve hematolenfoid sistemde (özellikle timusta) CD30 ekspresyonu bulunabilir. Bununla birlikte, gebeliğin 12. haftasından sonra, CD30 ekspresyonu, başta hematolenfoid sistem olmak üzere azalmaya başlar (3).

Viral enfeksiyonlar hem T hücreleri hem de B hücreleri ile CD30 ekspresyonunu indükleyebilir. CD30 pozitif periferik kan hücreleri, başlangıçta %0,1'den az iken viral bir enfeksiyondan 3 gün sonra %95'e kadar yükselebilir. Şimdiye kadar, CD30 ekspresyonu en çok malignitelerde dikkat çekmiştir. Genel olarak, CD30 T hücreli malignitelerinin yaklaşık %30'unda pozitifdir. B hücreli malignitelerin CD30 pozitifliği %15-20 arasında değişmektedir (4).

CD30; lenfoma patogenezinde önemli olmasının yanında hem prognostiktir hem de tedavi seçiminde yol göstermektedir. YBBHL'de, CD30 ekspresyonunun hastaların prognozunu etkilediği, tedavi yanıtı ve sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6).

CD30 pozitif hastalarda genel sağ kalım (GSK) ve progresyonsuz sağ kalım (PSK), CD30 negatif hastalarla karşılaştırıldığında daha uzun bulunmuştur (3).

Biz de alışmamızda YBBHL tanılı hastalarda; tanı anındaki CD30 pozitif ve negatif hastaları tanı anındaki özellikleri, klinik bulguları, progresyon ve sağ kalım açısından karşılaştırılmasını amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

B hücresi neoplazmları, antijenle uyarılan B hücreleri sekonder lenfoid organların (örneğin, lenf düğümleri, dalak ve mukoza ile ilişkili lenfoid dokular) germinal merkezlerine göç ettiğinde başlatılan bir germinal merkez reaksiyonu yaşamış hücrelerden türetilir (7). YBBHL, germinal merkez B hücrelerinden veya germinal merkez gelişim basamağı B hücrelerinden (aktive B hücreleri olarak da adlandırılır) gelişen heterojen bir hastalık grubudur (8). YBBHL'nin 2022 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasında, ayrı tanı kategorileri olarak kabul edilecek kadar belirgin olan bir dizi klinikopatolojik belirti artık bilinmektedir (9).

YBBHL, non-Hodgkin lenfomanın (NHL) en sık görülen histolojik alt tipidir ve yetişkinlerde non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %35'ini oluşturmaktadır (2). Gelişmiş ülkelerde daha sık görülür. Diğer NHL'lerdeki gibi, vakaların yaklaşık yüzde 55'i erkektir. İnsidans yaşla birlikte artar; bütün olarak hastalar için ortalama yaş 64' tür (1).

2.1.2 Etyoloji

YBBHL'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genellikle primer olarak ortaya çıkmakla birlikte, bazı lenfomalardan dönüşüm ile sekonder olarak da gelişebilir. YBBHL'ye dönüşen hastalıklar kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfosittik lenfoma, marjinal zon lenfoma, nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma olarak sayılabilir (2). İmmünyetmezlik en önemli risk faktörlerinden biridir ve bu olgularda lenfoma gelişiminde özellikle “Epstein-Barr Virüs (EBV)”, “Human Immunodeficiency Virüs (HIV)”, “Human Herpes Virüs 8 (HHV8)” virüslerinin YBBHL gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Sjögren,

çölyak, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi kronik hastalıklar etyolojisinde rol alır. Kimyasal ve ilaç maruziyetleri; fenitoin, digoksin, fenoksi herbisitler, radyasyon, önceden kemoterapi ve radyoterapi almış olmak da nedenler arasında sayılabilir (10).

2.1.3 Tanı

YBBHL'nin tanısı lenf nodu örnekleme ile konulur. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ve tru-cut biyopsisi ile değerlendirilmek için yeterli örnekleme alınamayabilir. Ayrıca hastalık lenf nodunun belli bir kısmını da tutmuş olabilir, bu nedenle hem lenf nodunun bütününe değerlendirilmesi hem de yeterli immunohistokimyasal boyamaların yapılabilmesi için lenf nodunun eksizyonu gereklidir.

YBBHL'nin patolojik incelemede malign lenfositlerin morfolojisi ve immüfenotipleme esastır. YBBHL hücreler genellikle pan-B hücre antijenlerini (CD19, CD20, CD22, CD79a) ekspresyonun yanında, farklı immüfenotipik ekspresyonlar ve morfolojik özellikler gösterir. Çoğunda genetik anormallikler mevcuttur, fakat tipik ya da tanısız olan tek bir sitogenetik anormallik yoktur. Plazmablastik özellikleri olan nadir vakalarda, hücreleri plazma hücreli malignitelerden ayırt etmek için diğer immüfenotipik, klinik ve laboratuvar özellikler dikkate alınmalıdır (11).

YBBHL'de tedavi öncesi evreleme için rutin olarak kullanılan görüntüleme teknikleri, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve 18F florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) taramasıdır. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzları, küratif tedaviye uygun hastalarda en azından toraks ve abdomen BT çekilmesini önerirken, hastalığın yaygınlığını daha iyi görüntülemek için PET taramasının yapılmasını güçlü bir öneri olarak sunar (12–14). Ann Arbor evreleme tablo 2-1'de, evreleme sırasında yapılması ve

sorgulanması gereken diğer noktalar ise tablo 2-2’de gösterilmiştir (10).

Tablo 2-1 Ann Arbor Evrelemesi

Erken evre		
1	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon
2	Diyafframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
2 (kitlese)	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla evre 2 hastalık	Uygulanamaz
İleri evre		
3	Diyafframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyaffram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
4	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz

Tablo 2-2 YBBHL Evrelemesinde Sorgulanması Gereken Kriterler

Doku örnekleme; BCL2/MYC birlikte ifadesinin ve TP53 mutasyonunun değerlendirilmesi ile birlikte
B semptomu varlığı; Ardeşık 3 gün >38°C ateş, gece terlemesi, son 6 ayda >%10 kilo kaybı
Fizik Muayene; Palpasyonla ele gelen tüm lenf düğümü bölgelerinin muayenesi, waldeyer halkası inspeksiyonu, hepatosplenomegali muayenesi, palpabl kitle açısından cilt muayenesi
ECOG performans değerlendirme
Laboratuvar tetkikler; Tam kan sayımı, periferik kan yayması, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, LDH, ürik asit seviyesi, HIV-HBV-HCV seroloji
Kemik iliğı biyopsisi; Bilateral yapılması sensitiviteyi artırmaktadır, tek taraflı yapılması durumunda örneğın >2cm olması önerilmektedir. PET in Kİ’ne tercih edilme eğilimi vardır.
Meninks tutulumu şüphesi var ise lomber ponksiyon
Merkezi sinir sistemi tutulumu riski var ise beyin MR
PET/BT değerlendirme

Tablo 2-3 DSÖ B Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfoma Sınıflaması

DSÖ B Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfoma Sınıflaması
B hücresi baskınlığı olan tümör benzeri lezyonlar
Prekürsör B hücreli neoplazmlar
B hücreli lenfoblastik lösemiler/lenfomalar
Matür B hücreli Neoplazmlar
Preneoplastik ve Neoplastik Küçük Lenfositik Proliferasyonlar
Splenik B hücreli Lenfomalar ve Lösemiler
Lenfoplazmasitik Lenfoma
Marjinal Zon Lenfoma
Foliküler Lenfoma
Kutanöz folikül merkezli lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
İndolent B hücreli lenfomaların transformasyonları
Büyük B hücreli lenfomalar
Yaygın Büyük B hücreli Lenfoma, NOS
Burkitt lenfoma
KSHV / HHV8 ile ilişkili B hücreli lenfoid proliferasyonlar ve lenfomalar
Lenfoid proliferasyonlar ve immün yetmezlik ilişkili lenfomalar
Hodgkin lenfoma
Plazma hücreli neoplazmlar ve paraproteinemi ilişkili diğer hastalıklar
Monoklonal gammopatiler
Monoklonal immünglobulin birikimi olan hastalıklar
Ağır zincir hastalıkları
Plazma hücreli neoplazmlar

Lenfoma sınıflandırması, lenfoid neoplazinin durağan olmayan değişen yeni klinik, patolojik ve moleküler anlayışına yanıt vermesi gereken, devamlı gelişmekte bir alandır (15). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 yılında yaptığı güncel lenfoid malignitelerin sınıflandırılması tablo 2-3'te gösterilmiştir (9). Bu sınıflamada YBBHL B hücreli lenfomaların bir alt tipi olarak yer almıştır.

2.1.1 Klinik Özellikler

Hastalar tipik olarak hızla büyüyen lenfadenomegali ile başvururlar. B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) hastaların yaklaşık %30'unda, ektranodal tutulum ise yaklaşık %40'ında görülmektedir. En sık tutulan ektranodal bölge gastrointestinal sistemdir. Hastalık kemik, tiroid, testis, tükürük bezi, waldeyer halkası, karaciğer, adrenal, deri ,serviks, vajina, meme ve santral sinir sistemi olmak üzere hemen hemen her dokuda ortaya çıkabilir (1).

Hastalar bazen mide tutulumunda kilo kaybı, testis tutulumunda testis ağrısı, akciğer tutulumunda nefes darlığı olması gibi organ tutulumuna bağlı semptomlarla başvurabilir. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve beta-2 mikroglobulin sıklıkla normalin üzerinde bulunur. Hastaların yaklaşık yarısı evre I-II hastalık, diğer yarısı ise evre III-IV hastalık ile başvurur. Kemik iliği tutulumunun sıklığı, çalışmalarda farklı oranlarda olmakla birlikte yaklaşık %10-20'dir (16). Tanı ve sonrası sürecinde yapılacak değerlendirme, laboratuvar ve görüntülemeler tablo 2-4'te verilmiştir (17).

Tablo 2-4 YBBHL tanı ve değerlendirmesi için gerekenler

Klinik tetkikler
<ul style="list-style-type: none">✓ Tutulan lenf bezi bölgelerini de içeren dikkatli bir fizik muayene✓ Performans✓ B semptomları✓ Tam kan sayımı, periferik yayma✓ LDH✓ BUN, kreatinin✓ Albumin, AST, billirubin, alkalin fosfataz✓ Kalsiyum, ürik asit✓ Toraks, abdomen BT✓ Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
Gerektiğinde yapılabilecek tetkikler
<ul style="list-style-type: none">✓ HIV✓ PET-BT (daha sensitif)✓ Beyin MR (riskli hastalarda)✓ Beta-2 mikroglobulin✓ Lomber ponksiyon (paranasal sinüs, testis, parameningeal orbita tutulumu veya agresif histoloji ile birlikte kemik iliği tutulumu açısından)

2.1.2 Morfolojik Özellikler

Lenf düğümü ya da ektranodal tutulum olan bölgenin normal yapısı tipik olarak, belirgin nükleol ve bazofilik sitoplazmaya, yayılma potansiyeli olan ve yüksek proliferasyon fraksiyonuna sahip büyük, atipik lenfosit tabakaları aracılığıyla silinir. Tümör hücreleri küçük bir lenfositin iki katı boyutuna ulaşır ve bir makrofajın çekirdeğinden daha büyük çekirdeklere sahip olur.

YBBHL'nin çeşitli varyantları vardır. En sık görünenleri sentroblastik, immunoblastik ve anaplastik varyantlarıdır.

2.1.2.1 Sentroblastik Varyant

YBBHL'nin yaklaşık %80'ini oluşturan en sık görülen morfolojik varyanttır. Sentroblastlar, yuvarlak ya da oval çekirdeklere,

veziküler kromatine ve genellikle çok sayıda membrana periferik olarak yerleşmiş, 2-3 küçük nükleol içeren büyük bazofilik sitoplazmaya sahip hücrelerdir (1,16) .

2.1.2.2 İmmunoblastik Varyant

YBHHL vakalarının %8-10'unu oluşturur. İmmünoblastik varyantta, en az %90 oranda immünoblastların varlığı görülebilir. İmmünoblastlar, çok belirgin nükleol ve bol sitoplazmaya sahip, nükleer zara ince kromatin iplikçiklerle bağlı, genellikle plazmasitoid özelliklere sahip daha büyük lenfoid hücrelerdir. Bazı vakalarda, immünoblastlarda belirgin plazmasitik farklılaşma görülebilir; immünofenotipik ve genetik bulgular ışığında plazmablastik lenfoma ve plazma hücreli miyelomdan ayırt edilmeleri gerekir (1,16).

2.1.2.3 Anaplastik Varyant

YBBHL'nin anaplastik varyantı, yaygın CD30 ekspresyonu ile birlikte kohezif bir büyüme modeli gösterebilen büyük pleomorfik ve atipik lenfoid hücreler ile karakterize nadir görülen morfolojik alt tipidir. BCL-2 ekspresyonunun olmaması dışında, YBHHL anaplastik varyantının herhangi bir klinikopatolojik parametre ile anlamlı bir ilişki olmadığı da bazı çalışmalarda görülmüştür. Anaplastik varyant YBBHL, anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL)'dan biyolojik ve klinik olarak tamamen farklıdır. Yine embriyonal karsinom, melanom, Hodgkin lenfoma (HL), ABHL gibi CD30 pozitifliği olan morfolojik benzerlerinden ayırt etmek önemlidir (18) .

YBBHL'de, taşlı yüzük hücreli veya berrak hücreli lenfoma hücrelerinden oluşan neoplazmlar, miksoid tümörler ve içsi hücrelerden oluşan sarkomatoid görünümlü olanlar gibi çok daha nadir görülen morfolojik özellikler de tanımlanmıştır (19).

2.1.3 İmmünofenotipleme:

YBBHL genellikle CD45 (lökosit ortak antijeni) ve CD19, CD20 ve CD79 gibi pan-B hücre antijenlerini ekspres eder (20).

CD20 sadece tanısal gerekçelerle değil, aynı zamanda bu neoplazmın prognozunu önemli ölçüde iyileştiren anti CD20 monoklonal antikor [rituksimabın](#) hedefi olduğu için de önemlidir (21).

CD30 ekspresyonu vakaların yaklaşık %25'inde (özellikle anaplastik varyant) mevcuttur ve daha iyi prognozla giden bir hastalıkla ilişkilidir (22,23).

Nadir olarak YBBHL'ler daha agresif hastalık ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilen CD5'i de ekspres eder (24).

BCL-2, YBBHL'nin %25-80'inde, BCL-6 ise %70'inde ekspres edilir (25,26).

Yaygın olarak ifade edilen diğer belirteçler arasında CD10 (vakaların %30-60'ı) ve MUM1 / IRF4 (vakaların %35- 65'i) bulunur. Sağlıklı B lenfositlerde MUM1/IRF4 ve BCL6'nın birlikte ekspresyonu beklenmezken YBBHL hastalarının %50'sinde görülür. Ki-67 boyama ile belirlenen hücrelerin proliferatif fraksiyonu YBBHL'de %40'tan yüksektir (27,28).

2.1.4 Genetik Özellikler:

YBBHL'ler fenotipik ve genetik olarak heterojendir, çoğunda genetik anormallikler vardır; fakat tipik ya da tanısal sitogenetik değişiklikler yoktur. Çoğu tümör, immünglobulin ağır ve hafif zincir genlerinin tekrar düzenlenimini ve bu genlerin değişken bölgelerinin somatik mutasyonlarını taşır (1).

Çalışmalar malignitenin kökeni olan hücrenin, germinal merkez B hücrelerinin normal biyolojisi için önemli olduğu bilinen biyolojik

fonksiyonları bozarak tümör klonunun başlatılmasına ve sürdürülmesine yardımcı bulunan çok sayıda genomik değişikliği ortaya çıkarmıştır.

Belirlenebilen değişiklikler arasında epigenetik yeniden şekillenme, farklılaşma bloğu, immün sürveyanstan kaçış ve çeşitli sinyal iletim yollarının başlatıcı aktivasyonu bulunmaktadır (29).

YBBHL'de yapılan hücrel çalışmalarda; orjin hücrenin belirlenmesi açısından gen ekspresyon profillemesinin (GEP) altın standart olduğu ortaya konmuştur; ancak pratikte rutin olarak kullanılmaz. İmmünohistokimyasal yöntemlerden ise Tally ve Hans yöntem ve algoritmaları en sık kullanılanlardandır. Odaklanmış bir gen ekspresyon profillemesi testi (Lymph2Cx), immünohistokimyasal yöntemlerin yerine geçme potansiyeline sahip olsa da henüz yaygın olarak kullanımı yoktur (30–39).

Foliküler lenfomada %90'ında üzerinde görülen t(14;18) YBBHL tanılı hastaların %30'unda mevcuttur. Bu mutasyonu taşıyan vakalar, foliküler lenfomanın histolojik dönüşümü olabileceği gibi germinal merkez B hücresi gen ekspresyon profilini ifade eden de novo YBBHL da olabilirler. Prognostik belirteç olarak tanımlanmasa da t(14;18), nodal ve yaygın hastalık ile ilişkilidir (1,40,41).

YBBHL'de, sitogenetik anormallikler sıklıkla MYC, BCL6 ve BCL2 genlerinde ortaya çıkar. BCL6 geni, 3q27'da yerleşmiştir. BCL6 gen translokasyonları, hastaların yaklaşık üçte birinde bulunur ve aktif B hücresi (Active B Cell: ABC) alt tipinde daha sıktır. MYC geni, 8q24.21'de bulunur. MYC'nin dahil olduğu translokasyonlar, YBBHL vakalarının %5-15'inde izlenir ve R-CHOP gibi doksorubisin içeren klasik tedavilerle genellikle kötü sonuçlar alınır (42–45). BCL2, 18q21.33'te yer alır. BCL2 translokasyonları, YBBHL'nin yaklaşık üçte birinde, genelde germinal merkez B hücresi (Germinal Center-Derived B Cell: GCB) alt tipinde bulunur. BCL2'yi içeren translokasyonların, tek genetik anormallik iken

(örneğin, aynı zamanlı MYC translokasyonu ile ilişkili değil) sağ kalımı etkilemediği düşünülmektedir. BCL2 ekspresyonunun, YBBHL'nin farklı alt gruplarındaki prognoza etkisi tam bilinmemektedir, bu bilinmezlik için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (40,41). MYC ve BCL2' nin eşzamanlı ifade edilmesi, genellikle kötü prognoz ilişkilidir (45–47).

YBBHL'de son yıllarda cDNA microarray kullanılarak yapılan gen ekspresyon çalışmalarında YBBHL'lerin heterojenitesi gösterilmiş ve gen ekspresyon profiline göre alt gruplara sınıflandırmıştır. Köken aldığı hücreye göre temel olarak GCB ve ABC alt gruplara sınıflandırır ve olguların yaklaşık %10-15'i ise sınıflandırılmayan kısım (29,48). GCB alt tipinde olan vakaların yaklaşık %30-40'ında t(14;18) mevcuttur, aynı zamanda standart R-CHOP tedavisi ile 5 yıllık sağkalım oranı daha yüksektir. ABC tipinde olanlar tümörler yüksek bir olasılıkla, bir post-germinal merkez B hücresinden gelişmiştir. R-CHOP ile tedavisi sonrası nüks oranı daha yüksektir. ABC tümörleri sıklıkla trizomi 3, INK4A/ARF'yi kodlayan CDKN2A ve anti-apoptotik nükleer faktör kappa B (NF-kB) yolağının başlatıcı mutasyonlar taşır ve t(14;18) oldukça nadirdir. Sonuçta GCB alt tipinde bulunan hastalar, ABC alt tipine sahip hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir (49–53).

2.1.5 Ayırıcı Tanı

YBBHL'nin ayırıcı tanısında enfeksiyöz mononükleoz, karsinom, malign melanom histolojik transformasyon geçirmiş indolent lenfoma (örneğin foliküler lenfoma), ABHL, primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma, T hücreli histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma (BL), HL gibi neoplazmlar yer alır. YBBHL ve BL ayrımı zordur; çünkü BL'de tipik olarak görülen t (8;14) gibi sitogenetik anomaliler ve yüksek proliferasyon oranı YBBHL'de de görülebilir. BCL2 ekspresyonunun çoğu YBBHL'de görülürken

genellikle BL’de görülmez. ABHL’nin, morfolojik özellikleri YBBHL ile oldukça benzerdir; ancak CD30’u yüksek oranda ekspres eder.

Bazı indolen seyirli lenfomalarda YBBHL’ye dönüşüm görülebilir (Richter Transformasyonu). İndolent lenfomalarda hızlı büyüyen lenfadenopati, ektranodal bölgelerin infiltrasyonu ve yeni gelişen LAP varlığında Richter transformasyonu düşünülerek ayrıntılı bir patolojik inceleme yapılmalıdır. Karsinomlar da YBBHL ile morfolojik olarak benzer. Sitokeratinlerin varlığı, immünohistokimya boyama ile B hücre belirteçlerinin olmaması karsinom lehine değerlendirilir. Melanomda ise YBBHL’den farklı olarak, S100, HMB-45 ve/veya Melan A pozitif boyanır ve B hücre belirteçleri negatiftir (1,11,54–58).

2.1.6 Prognostik Özellikler

YBBHL’de kullanılabilecek, prognoz göstergesi kabul edilen, sayısal değerlerle ifade edilebilen skorlama sistemleri geliştirilmiştir. İlk prognostik göstergelerde sadece hastaya bağlı faktörler ve hastalığın yaygınlığı (yani Ann-Arbor evrelemesi) yer almıştır. IPI (International Prognostic Index), R-IPI ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı-IPI (NCCN-IPI), farklı klinik ve biyokimyasal özelliklerle daha doğru bir prognostik değerlendirmeyi amaçlamıştır. NCCN-IPI, yüksek riskli spesifik ektranodal bölgeleri değerlendirdiği için diğerlerinden farklıdır. Bunlardan en çok tercih edilen, IPI skorudur (59). 1994 yılında IPI, YBBHL’li hastalarda riski sınıflandırmak için geliştirilmiştir (48).

Prognostik göstergeler tablo 2-5’te yer almaktadır (10).

Tablo 2-5 Prognostik Göstergeler

Prognostik Göstergeler			
	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
Parametreler			
Yaş			
>40-≤60			1
>60-≤75	1	1	2
>75			3
LDH (oran)			
>1- ≤3	1	1	1
>3			2
Ann Arbor evre III-V	1	1	1
Performans (ECOG≥2)	1	1	1
Ekstranodal hastalık			
>1 bölge tutulumu	1	1	
Kİ, SSS, karaciğer, GİS, akciğer			1
Skor			
Düşük risk	0-1	0	0-1
Düşük-orta risk	2	1-2	2-3
Yüksek-orta risk	3		4-5
Yüksek risk	4-5	≥3	≥6
Kİ: Kemik İliği, MSS: Merkezi sinir sistemi, IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, GİS: Gastrointestinal Sistem, LDH: Laktat Dehidrogenaz ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group			

Tablo 2-6 ECOG Performans Durumu Sınıflaması

ECOG Performans Durumu Sınıflaması	
SKOR	Performans durumu
0	Normal aktivite
1	Semptomatik ancak ayakta gündelik işlerini yapabilir
2	Günün yarısından azı yatakta, kendi bakımını yapabilir
3	Günün yarısından fazlasında yatakta, kendi bakımını az yapabilir
4	Yatağa bağımlı, bakımını yapamaz

2.1.7 Tedavi Genel Yaklaşım

YBBHL, hem yanıtı hem de sağkalımı etkileyen farklı moleküler alt tipleri olan heterojen bir hastalık olarak tanınmaktadır (60).

YBBHL'de tedavi algoritmaları, lokalize hastalık (Ann Arbor evre I ve II) ve ileri evre hastalık (evre III ve IV) stratejilerine göre ayrılır. Yakın döneme kadar, 21 günde bir uygulanan siklofosfamid, hidroksidaunorubisin, vinkristin, prednizolon (CHOP21) kemoterapisi YBBHL için standart tedavi olarak kalmıştır. Uzun dönemde sağ kalım oranı yaklaşık %40'tır.

1980'lerde YBBHL'li hastaların sağ kalım sonuçlarını iyileştirmek için agresif kombinasyon-kemoterapi rejimleri kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda, bu agresif çok ajanlı rejimlerin CHOP tedavisine göre daha toksik, daha maliyetli ve uygulanmasının daha zor olduğu görülmüştür. Standart CHOP rejiminin yoğun kemoterapi rejimleri ile karşılaştırıldığında, ileri evre hastalarda benzer sağkalım sonuçları verdiği görülmüştür.

1997 yılında Rituksimab ilk olarak foliküler lenfoma için onaylanan monoklonal CD20 antikoru olarak başlansa da bu immünoterapi kısa sürede YBBHL için de kullanılmaya başlandı. Rituksimab, kemoterapi ile sinerjik etki ederek kompleman aracılı sitoliz, antikora bağımlı hücre sitotoksitesi ve doğrudan apoptozis indüksiyonu yoluyla etkisini gösterir. Rituximab, YBBHL'de tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmektedir. Büyük bir randomize faz III çalışması, R-CHOP tedavisi ile tedavi edilen YBBHL'li hastalarda uzun süreli genel sağ kalım görülmüştür.

Birçok klinik çalışmaların sonuçlarına dayanarak, R-CHOP tedavisi, özellikle genç düşük riskli ve yaşlı YBBHL'li hastalar için YBBHL'de 'standart tedavi' olarak kabul edilmektedir (61).

YBBHL'de yeni ortaya çıkan moleküler ve prognostik karakterizasyonu R-CHOP temelini iyileştirme çabalarını doğurmuştur.

DA-R-EPOCH (doz ayarlı rituksimab, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosamid ve doksorubisin) rejimi doz yoğunlaştırma ile birlikte yeni ajanların eklenmesini de içerir ve yüksek riskli YBBHL'de R-CHOP için potansiyel bir yedek tedavi olarak tanımlanmıştır (62).

R-CHOP ile tedavi edilen YBBHL'li hastaların yaklaşık % 40'ı nüks veya refrakter hastalık geliştirir (63).

DA-R-EPOCH rejimi, yüksek riskli YBBHL'li hastalarda tercih edilmektedir (64). Tedavi edilmemiş YBBHL'li DA-R-EPOCH rejimi verilen hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların tam yanıt oranı yüksekti. 5 yıllık takip süresinde PSK ve TSK oranları sırasıyla %70 ve %73 idi (65).

YBBHL'nin GCB alt grubu daha iyi sonuçlarla ilişkilidir (63). Brentuksimab vedotin'in CD30(+) YBBHL'de etkinliği olduğu bilinmektedir. Alternatif olarak, CD30 ekspresyonu olan hastalarda brentuksimabın yanında hedefe yönelik tedavilerden epigenetik hedefli histon deasetilaz inhibitörleri, JAK-STAT inhibitörleri ve BTK inhibitörleri gibi ajanlar da kullanılabilir (66).

2.1.7.1 Erken Evre Hastalıkta Tedavi

Erken evre YBBHL'li hastalarda tedavi hedefleri çok ajanlı kemoimmünoterapi ile kısa ve uzun dönemde toksisiteyi azaltmak, uzun dönemde kür şansı ve tam yanıt elde etmektir (67). Erken evre YBBHL'de santral sinir sistemi tutulumu (SSS) genelde görülmez, belirli klinik özelliklere sahip hastalarda SSS tutulum riski yüksektir. Hangi vakaların SSS profilaksisi alması, tedavi yaklaşımı ile ilgili fikir beraberliği olmamakla birlikte; böbrek, adrenal, testis veya meme tutulumu, 2'den fazla ektranodal tutulumu olanlarda, Central Nervous System International-IPI (CNS-IPI)'ya göre yüksek risk skorunda olanlara SSS profilaksisi önerilir (68,69). SSS riski yüksek hastalarda retrospektif çalışmalarda sistemik yüksek doz metotreksat veya intratekal metotreksat önerilir. Nüks açısından ikisi arasında belirgin

bir fark olmadığından; intratekal metotreksat daha az toksisite etkisi nedeniyle profilakside sıklıkla tercih edilir (70).

Erken evre YBBHL'de temel tedavi R-CHOP kemoimmunoterapisidir. Altmış yaş altı, performansı iyi, IPI düşük risk olan hastalarda 4 kür R-CHOP tedavisinin yeterli olduğu gösterilmiştir (71). LDH'ı yüksek veya ECOG PS ≥ 2 olan, ancak bulky hastalığı olmayan vakalarda, genellikle tedavide riske göre uyarlanmış bir yaklaşımı tercih edilir. Riske göre uyarlanmış tedavide 3 kür R-CHOP sonrası PET/BT ile yanıt değerlendirmesi yapılır. PET/BT negatif hastalarda tedavi 4 küre tamamlanır. PET/BT pozitif ise, kısmi yanıt ile refrakter hastalık arasında ayırım yapılır. Kısmi yanıt olanlarda, tedavi tutulu alan radyoterapi (RT) ile birlikte ya da RT (30 Gy) olmadan 6 küre tamamlanabilir. Bir başka yaklaşım ise tek başına RT'dir. İki yaklaşım arasında belirgin bir yanıt ve sağ kalım farkı yoktur. Refrakter hastalıkta ise PET/BT'deki yüksek tutulumlu bölge ya da lenf nodundan yeniden biyopsi alınarak karar verilmesi önerilir (72).

2.1.7.2 İleri Evre Hastalıkta Tedavi

İleri evre YBBHL genellikle R-CHOP ile 4 kür tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde tam yanıt elde edilmişse tedavi 6 küre tamamlanır. Tedavi sonrası PET/BT'de rezidüel tutulumu olan hastalarda tutulu alan RT'si eklenmesi önerilmektedir. Yanıtlı olmayan hastalarda ise kurtarma kemoterapileri uygulanmaktadır (73).

Alternatif rejimlerden DA-R-EPOCH ile R-CHOP çalışmalarda karşılaştırıldığında sağ kalım açısından fark olmadığı görülmüştür. Sitopeni, nöropati, enfeksiyon gibi yan etkiler DA-R-EPOCH kemoterapisinde daha yaygın görülür (74,75).

Yaşlı hastalarda, komorbidite ve tedavi toleransı düşük olması nedeni ile genç, fit hastalara göre prognoz daha kötü seyreder. Kardiyak, renal ve karaciğer fonksiyonu iyi olan 80 yaş üstü hastalar ve 60-80 yaş arası ılımlı organ fonksiyon bozuklukları olan hastalarda, yan

etki az olması nedeniyle genellikle R-mini-CHOP tercih edilir (76–79).

2.1.7.3 Relaps veya Refrakter Hastalıkta Tedavi

Hastaların yaklaşık %10'u tedaviye yeterli cevap vermez, yaklaşık %30'unda ise relaps görülür. Tam yanıtı olup takiplerinde lenfadenopati, organomegali, organ disfonksiyonu, açıklanamayan sitopeniler veya kısmen yanıt alınmasına rağmen sistemik semptomları olan bir hastada relaps YBBHL'den kuşkulanılabilmelidir (80–82). Nükslerin çoğu ilk iki yıl içinde ortaya çıkar. Nükste YBBHL'yi doğrulamak, diğer olasılıkları (örneğin, diğer lenfoma türleri, karsinom, sarkoidoz, tüberküloz, mantar enfeksiyonu) ekarte etmek ve yeni mutasyon varsa tespiti için biyopsi alınması gerekmektedir (83–85).

Refrakter YBBHL ya da erken nükste (ilk tedaviden sonra 12. aya kadar), otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) yerine CD19 yönelimli kimerik antijen reseptörü CAR-T hücre tedavisi önerilir. CAR-T tedavisi, sitokin salınım sendromu ve immün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromu gibi ciddi yan etkilere sebep olabilir (86,87). Geç ilk nükste (ilk tedaviden 12 ay sonra) CAR-T hücre tedavisi ve tek kurtarma kemoterapisi yerine yoğun kurtarma kemoterapisi sonrasında da OKİT önerilmektedir. Rituksimabın rutin kullanımına girmeden önce yapılan faz 3 çalışmalarda, OKİT yapılanlarda, tek başına kurtarma tedavisine göre daha uzun ortalama sağ kalım edinilmiştir (88).

2.1.8 CD30

CD30, 1982'de ilk olarak Hodgkin lenfomada Reed Steinberg hücrelerini üzerinde Ki-1 antijeni adıyla keşfedilmiştir (89,90).

CD30, mitojenik uyarılar ile aktive olan ve hücre proliferasyonu yol açan tümör nekroz faktör reseptörü süper ailesinin bir üyesi olan hücre içi ve hücre dışı bölgeleri olan 105-120 kDa tip 1 transmembran glikoproteindir. Hücre içi sitoplazmik kısmı birkaç fosforile olabilen

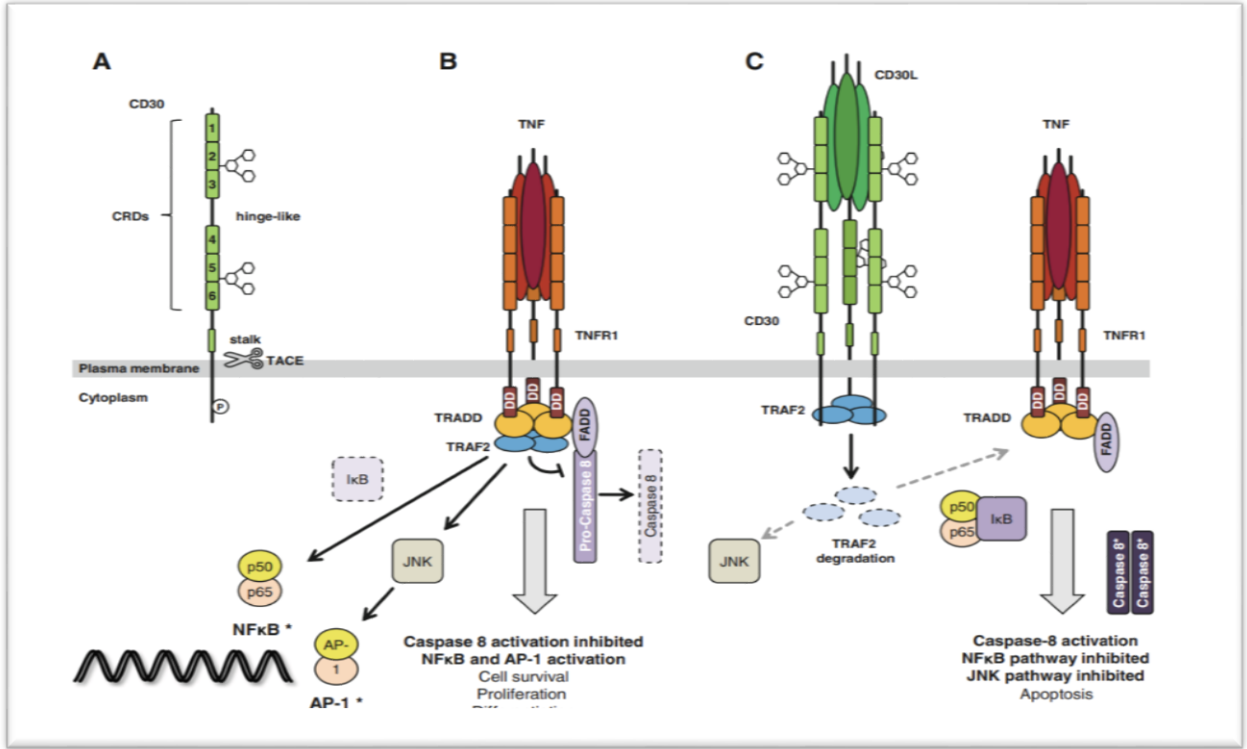
treonin kalıntıları içerir ve çeşitli hücre içi sinyal yolları ile bağlantılıdır. Hücre dışı bölgesi ise disülfid bağları ile sistein bakımından zengin 6 aminoasit uzantısı içerir. 88kDa ağırlığında olup suda çözülebilir ve dolayısıyla serumda tespit edilebilir (Soluble CD30: sCD30). CD30 ligandı (CD30L, CD153) membrana bağlı ya da çözünebilir TNF ailesine ait tip 2 transmembran glikoproteindir. Aktif lenfositlerde, histiyosit ve granulasitlerin yüzeyinde tespit edilmiştir (3).

CD30 ve CD30L'nin bağlanması, trimerizasyonu ve ardından hücre içi sinyal yollarının indüklenmesine yol açar. TNFR ilişkili faktörlerden özellikle TRAF2 (Tumor necrosis factor receptor-associated factor) ve TRAF5 sinyal yolağı özellikle NF-KB (Nuclear Factor Kappa B)'nin bağlanması ve aktivasyonunun sağlanmasında rol alır (91–93).

CD30, maruz kaldığı sinyal ve faktörlere bağlı olarak hücre proliferasyonunu artırabilir, apoptozu indükler, replikasyonu baskılayabilir.

CD30 ekspresyonu, B ve T hücrelerinin mitojen veya viral aktivasyonuna ve proliferasyonuna bağlıdır. Aktif T, B ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin yanı sıra EBV, hepatit C, HIV, human T-lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1) ile enfekte lenfositlerde de eksprese edilir. Aynı zamanda HL, ABHL, B hücresi kaynaklı NHL'nin alt grupları, bazı olgun T ve NK hücreli lenfomalar, HTLV-1 pozitif yetişkin T hücreli lösemi, bazı germ kaynaklı maligniteleri dahil olmak üzere bazı lenfoproliferatif bozukluklarda da yüksek oranda eksprese edilir (90,94–96).

Genel olarak, B hücreli lenfomaların %15-20'sinde CD30 pozitif saptanmıştır. YBBHL'de CD30 ekspresyon oranları oldukça değişkendir. Bazı yayınlarda daha düşük belirtilmiş olmasına rağmen %26 ve %33 oranında saptanan çalışmalar da mevcuttur (97).



Şekil 2-1 CD30 yapısı ve TRAF'lar aracılığıyla sinyalleşme (98)

a- CD30'un hücre dışı bölgesi: Menteşe benzeri bir bölge birbirinden ayrılan iki CRD grubu ve bir ve bir membran proksimal stalk (Sap) bölgesinden oluşur. CRD 2 ve 5, tekli N-glikozilasyon bağları içerir ve membran proksimal hücre dışı sap bölgesinde CD30'u parçalayan TNFα dönüştürücü enzimin (TACE/ADAM17) aktivasyonunda rol oynamaktadır.

b- CD30, TNFR yolundaki önemli sinyal molekülleri olan TRAF'lar aracılığıyla diğer yolları uyarır. TRAF2, TNFR1'in DD etki alanlarına bağlı TRADD ile etkileşime girer. Bu kompleks kaspaz 8 aktivasyonunu önler ve kaspaz 8 yıkımını indükler. Apoptoz inhibe edilir. Ek olarak NF-κB ve AP-1 aktive olur ve sonuçta hücre sağkalımını ve proliferasyonunu indüklenir.

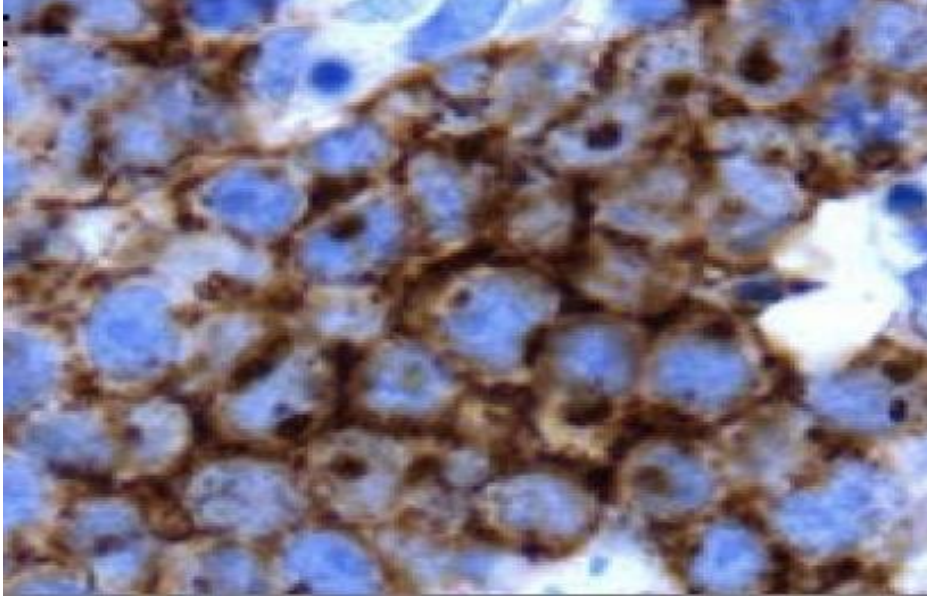
c- CD30-CD30L etkileşimi ile TRAF2 degradasyonu ve TNFR1 aracılığıyla kaspaz 8 aktivasyonu.

AP 1: Aktivatör Protein 1 **CRD:** Sistein Açısından Zengin Tekrar Alanları **DD:** Death Domain **NF-KB:** Nuclear Factor Kappa B **TACE/ADAM17:** Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme **TRADD:** TNF reseptörü ile ilişkili ölüm alanı **TRAF:** Tumor necrosis factor receptor-associated factor

CD30/CD30L etkileşimi; CD4 ilişkili Graft Versus Host hastalığında (GVHD), T hücre aracılı allogreft reddinin baskılanmasında, B lenfosit hücrelerinin proliferasyonunda ve immünoglobulin üretiminde, T-helper 1 ve 2 (Th1 ve Th2) yanıtı kontrolünde, otoimmün ve inflamatuvar olaylarda görülür. Örneğin romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, granülomatozis polianjitis, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi durumlarda CD30 ekspresyonu artmaktadır (3,4,98–100).

Sağlıklı dokularda, CD30 ekspresyonu, lenfoid dokuların germinal merkezlerin kenarına yerleşmiş aktif lenfositler üzerinde sınırlı düzeyde görülür. Fetal gelişimin 8 ila 10. haftaları arasında, tüm fetal dokularda eksprese edilirken, 10. haftadan sonra deride ve hematolenfoid sistemde bulunabilir (98,99).

Lenfomada CD30 ekspresyonunun bilinmesi, önemli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine yol açmıştır. CD30 (+) lenfomalarda Brentuksimab vedotin (cAC10-vcMMAE: Monomethyl Auristatin E), mikrotübül inhibitör özelliğine sahip MMAE taşıyan, kimerik yapılu bir monoklonal antikordur. CD30'a bağlandıktan sonra endositozla hücre içine alınır ve hücre içi lizozimlerin etkisiyle MMAE açığa çıkar. Diğer anti-CD30 monoklonal antikorlarından SGN-30 ve 5F11 faz 1-2 aşamasında kalmıştır (101). CD30'u hedefleyen yeni bispesifik ajanlardan birisi AFM13'tür ve klinik deneylerde test edilmektedir. Ayrıca CD30'a yönelik CAR-T hücreleri de bir faz 1 aşamasında araştırılmaktadır. PD-1-bloke edici antikör ile CAR-T tedavisi kombine edildiğinde sinerjik etki göstererek anti-tümör aktivitesinin artırdığını gösterilmiş (3,98–100,102). İkinci nesil anti-CD30 humanize antikör Xmab2513, faz I çalışması aşamasında yer almakla birlikte ön sonuçlarda etkili görülmüş (103).



Şekil 2-2 Yaygın büyük B lenfoma hücrelerinin CD30 pozitif güçlü boyanması

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) etik kurulundan 2022/3881 karar sayılı numarasıyla onay almış, retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmamızda; başta Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine 01.01.2005 tarihi ve sonrasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından non-Hodgkin lenfoma (yaygın büyük B hücreli, mantle hücreli, foliküler lenfoma, marjinal zon, T hücreli lenfoma ve diğer non-Hodgkin lenfomalar) tanısı ile takip ve tedavi edilen 18 yaş üstü 418 hasta elektronik ve yazılı dosya ortamında incelenmiş, bunlardan tanı örneğinde immunhistokimyasal olarak CD30 ekspresyonu değerlendirilen, YBBHL tanılı 111 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), temel laboratuvar bulguları (Hemogram, renal fonksiyonları, transaminaz ve serum elektrolitleri) ve diğer laboratuvar bulgularından beta-2 mikroglobulin, LDH, albümin, total protein, B12, ferritin, sedimentasyon düzeyleri, hastalık evresi, hastalığa özel risk skorlaması ve hastalığın tutulum bölgeleri kaydedilmiştir. Öte yandan ilk uygulanan tedavi rejimi, ilk tedaviye yanıtı, tanı sonrası takiplerinde progresyon durumu, olog ya da allojenik kök hücre transplantasyon öyküsü ve sağ kalım durumları raporlanmıştır. Hastalar tanı konulan preparatlardaki immunhistokimyasal boyanma özelliğine göre CD30 pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılmış ve iki grup tanı anındaki özellikleri, progresyon ve sağ kalım açısından karşılaştırılmıştır.

Patoloji raporu doküman olarak bulunmayan ve hastanemizde tanı almış; ancak takipleri dış merkezlerde devam eden hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Hematoloji poliklinik

hasta dosyası olmayan hastalar dahil edilmemiştir.

İstatiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizi için SPSS IBM programı 22.0 versiyon kullanıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov ile yapıldı. Tanımlayıcı özellikler normal dağılan veriler için ortalama±standart sapma, normal dağılmayan testler için ortanca (en büyük-en küçük) olarak verildi. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmada normal dağılan veriler için Bağımsız Örneklem T Testi, normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler yüzde (%) olarak ifade edildi ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sağ kalım süreleri Kaplan Meier yöntemiyle hesaplandı ve Log rank testi ile karşılaştırıldı. Tanıdan progresyon veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre (hangisi önce gerçekleşir ise) Progresyonsuz Sağ Kalım, tanıdan herhangi bir nedenle ölüme kadar süre Toplam Sağ Kalım olarak kabul edildi. P değerinin 0,05 altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

Çalışmaya 111 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 58,2±1,4 olup 47 (%42,3)'si kadın, 64 (%57,7)'ü erkekti. Hastaların epidemiyolojik ve hastalık ilişkili özellikler verilmiştir (Tablo 4-1).

Tablo 4-1 Tüm YBBHL Tanılı Hastaların Epidemiyolojik ve Hastalık İlişkili Özellikler		
Özellikler	Alt gruplar	n (%)
Cinsiyet	Kadın	47(42,3)
	Erkek	64(57,7)
CD30 durumu	Negatif	93(83,8)
	Pozitif	18(16,2)
Germinal Merkez	Aktive B Cell	26(23,4)
	Germinal Merkez	22(19,8)
	Değerlendirilemeyen	63(56,8)
Evre	Evre-1	6(5,4)
	Evre-2	24(21,6)
	Evre-3	19(17,1)
	Evre-4	62(55,9)
IPI	Düşük Risk	20(18)
	Düşük-Orta Risk	32(28,8)
	Yüksek-Orta Risk	40(36)
	Yüksek-Risk	19(17,1)
R-IPI	Düşük Risk	6(5,4)
	Düşük-Orta Risk	46(41,4)
	Yüksek Risk	59(53,2)
NCCN-IPI	Düşük Risk	7(6,3)
	Düşük-Orta Risk	39(35,1)
	Yüksek-Orta Risk	51(45,9)
	Yüksek-Risk	14(12,6)
Kemik iliği Tutulumu	Yok	93(83,8)
	Var	18(16,2)
EN Tutulumu	Yok	43(38,7)
	Var	68(61,3)
SSS tutulumu	Yok	108(97,3)
	Var	3(2,7)
SSS Profilaksi	Yok	101(91)
	Var	10(9)
OKIT	Yapıldı	8(7,2)
	Yapılmadı	103(92,8)
AKIT	Yapıldı	1(0,9)
	Yapılmadı	110(99,1)

Tablo 4-2 CD30 (+) ve CD30 (-) durumuna göre epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması				
Özellikler		CD30-pozitif (n:18)	CD30-negatif (n:93)	p
Cinsiyet, n (%)	Kadın	8 (44,4)	39 (41,9)	0,844 ^a
	Erkek	10 (55,6)	54 (58,1)	
Orjin, n (%)	Germinal Merkez	2 (22,2)	20 (51,3)	0,151 ^b
	Germinal Merkez Dışı	7 (77,8)	19 (48,7)	
Evre, n (%)	I	0	6 (6,5)	- ^c
	II	5 (27,8)	19 (20,4)	
	III	2 (11,1)	17 (18,3)	
	IV	11 (61,1)	51 (54,8)	
Evre, n (%)	Erken (I-II)	5 (27,8)	25 (26,9)	1,0 ^b
	İleri (III-IV)	13 (72,2)	68 (73,1)	
Progresyon	Yok	12(66,7)	58(62,4)	0,729 ^a
	Var	6(33,3)	35(37,6)	
IPI Risk Grubu, n (%)	Düşük	4 (22,2)	16 (17,2)	- ^c
	Düşük-Orta	3 (16,7)	29 (31,2)	
	Orta-Yüksek	8 (44,4)	32 (34,4)	
	Yüksek	3 (16,7)	16 (17,2)	
İlk Tedaviye Yanıt n (%)*	Tam Yanıt	6 (35,3)	28 (30,4)	- ^c
	Kısmi Yanıt	11 (67,4)	57 (60,2)	
	Stabil/Progrese	0	7 (7,6)	
İlk Tedaviye Yanıt n (%)*	Yanıtlı	17 (100)	85 (92,4)	0,593 ^b
	Yanıtsız	0 (0)	7 (7,6)	
R-IPI	Düşük	2(11,1)	4(4,3)	- ^c
	Düşük-Orta	5(27,8)	41(44,1)	
	Yüksek	11(61,1)	48(51,6)	
NCCN-IPI n (%)	Düşük	2(11,1)	5(5,4)	- ^c
	Düşük-Orta	4(22,2)	35(37,6)	
	Orta-Yüksek	8(44,4)	43(46,2)	
	Yüksek	4(22,2)	10(10,8)	
Kemik iliği tutulumu	Yok	13(72,2)	80(86)	0,166 ^b
	Var	5(27,8)	13(14)	

EN Tutulum				
	Yok	8(44,4)	35(37,6)	0,587 ^a
	Var	10(55,6)	58(62,4)	
SSS Tutulum				
	Yok	18(100)	90(96,8)	1,0 ^a
	Var	0(0)	3(3,2)	
OKIT				
	Yapıldı	2(11,1)	6(6,5)	- ^c
	Yapılmadı	16(88,9)	87(93,5)	
AKIT				
	Yapıldı	1(5,6)	0(0)	- ^c
	Yapılmadı	17(94,4)	93(100)	
*İki hastanın ilk tedaviye yanıt değerlendirmesi yoktur. Yanıtlı: Tam yanıt veya kısmi yanıtlı hastalar, Yanıtsız: Stabil kalan ya da progrrese olan hastalar				
^a Pearson's ki-kare				
^b Fischer Exact testi				
^c P değeri verilemedi				

CD30 değerlendirilmesine göre CD30 (+) ve (-) hasta sayıları sırasıyla 18 (%16,2) ve 93 (%83,8) bulundu. Yaş ortalaması CD30 (+) hastalarda 56,5±17,8, CD30 (-) hastalarda ise 58,5±15,1 idi (p:0,611). Hastaların CD30 (+) ve CD30 (-) durumuna göre epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 4-2'de verilmiştir.

CD30(+) ve CD30(-) hastalar laboratuvar özelliklerine göre karşılaştırıldığında, medyan kalsiyum değeri CD30(-) hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (9,2'e karşın 8,8, p:0,013). Hemogram, elektrolitler, fibrinojen, B2 mikroglobulin, LDH, ferritin, total protein, albümin, ürik asit, AST, ALT, sedimentasyon, B12 ve CRP iki grup arasında benzer değerlerde bulundu. CD30 (+) ve CD30 (-) hastalarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması gösterilmiştir (Tablo 4-3).

Tablo 4-3 CD30 (+) ve CD30 (-) hastalarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması			
Parametre	CD30-pozitif (n:18)	CD30-negatif (n:93)	p
Hb (g/dL)	12,3±1,9	12,4±2,0	0,928 ^a
WBC (/μL)	7.870 (2.740-14.400)	7.810 (600-23.000)	0,666 ^b
Nötrofil(/μL)	600 (950-13.100)	5.150 (210-17.700)	0,603 ^b
Lenfosit(/μL)	1.250 (650-2.510)	1.610 (200-12.520)	0,121 ^b
Monosit(/μL)	680±374	630±324	0,585 ^a
PLT (10 ³ xμL)	254 (20-441)	287 (24-655)	0,337 ^b
Üre (mg/dL)	31 (7-121)	32 (12-107)	0,581 ^b
Kreatinin(mg/dL)	0,7 (0,5-7,2)	0,7 (0,4-2,0)	0,930 ^b
Na(mmol/L)	139 (125-142)	139 (127-145)	0,717 ^b
K(mmol/L)	4,6±0,4	4,5±0,5	0,544 ^a
Ca(mmol/L)	8,8 (7,5-10,3)	9,2 (7,4-15,0)	0,013^b
P(mmol/L)	3,6 (2,8-5,2)	3,6 (2,2-5,1)	0,955 ^b
LDH (U/L)	337 (206-1205)	279 (134-1337)	0,206 ^b
Ürik Asit(mg/dL)	5,8 (1,9-8,9)	5,4 (1,7-13,2)	0,567 ^b
AST(U/L)	24,5 (8-77)	20 (9-193)	0,396 ^b
ALT(U/L)	18 (5-58)	18 (5-176)	0,826 ^b
T.Protein(g/L)	66 (53-79)	70 (44-82)	0,066 ^b
Albumin(g/L)	3,7±0,7	3,9±0,5	0,138 ^a
CRP(mg/L)	33 (1-231)	16 (1-33)	0,767 ^b
Sedimentasyon(mg/h)	40 (3-90)	32 (2-117)	0,914 ^b
Ferritin (n:67)(ng/mL)	174 (9-5960)	796 (30-1530)	0,231 ^b
B2 MG (n:56)(mg/L)	2,5 (1,8-6,4)	3,1 (0,7-11,1)	0,476 ^b
Vit B12 (n:68)(ng/L)	373 (250-1412)	365 (56-2000)	0,957 ^b
Fibinojen (n:64)(mg/dL)	454 (176-757)	405 (95-799)	0,754 ^b
^a Student T Testi			
^b Mann Whitney U Testi			

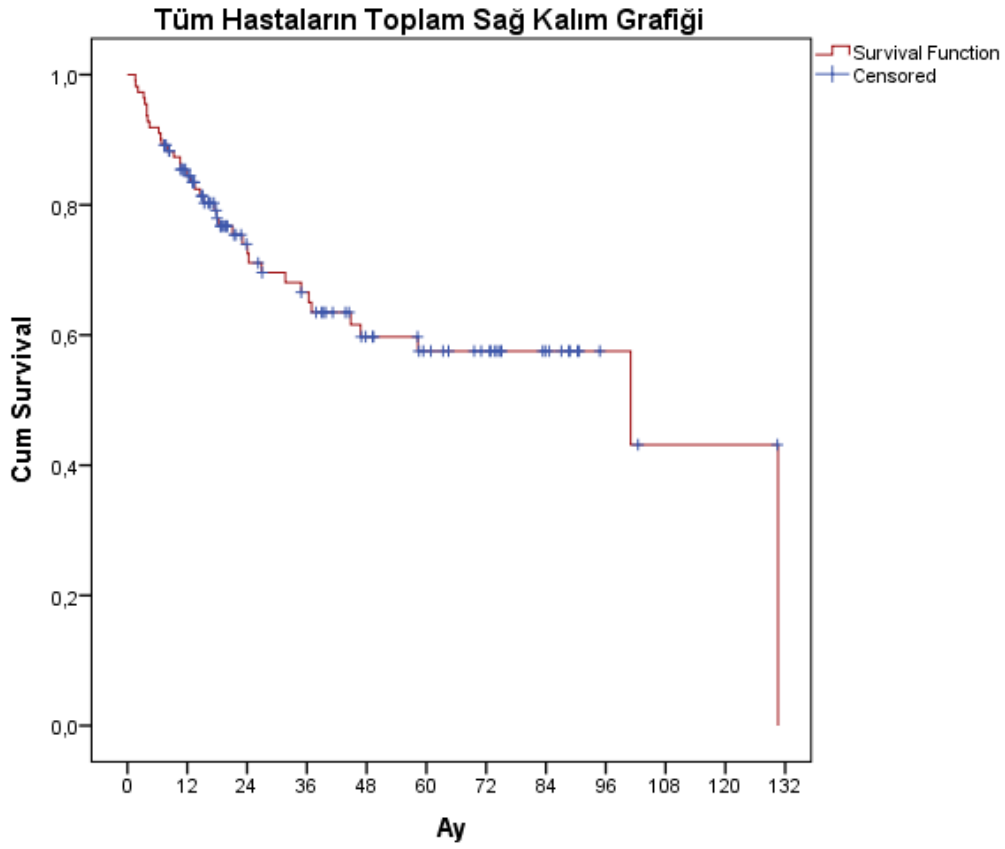
Hastaların ilk basamak tedavisi incelendiğinde 84 (%75,7)' ünün R-CHOP tedavisi aldığı görülmüştür. YBBHL'li hastalarda ilk basamak tedavi listesi tablo 4-4'te belirtilmiştir. İlk basamak tedavi yanıtının değerlendirildiğinde hastalardan CD30 (+) hastalardan birisi ilk basamak tedavi uygulanmadan, CD30 (-) hastalardan birisi de ilk basamak tedaviye yanıt değerlendirmesi yapılamadan hayatını kaybetmiştir. O nedenle ilk basamak tedaviye yanıt değerlendirmesi yapılırken bu iki hasta dışlanmıştır. Analizde ayrıca tam ve kısmi yanıtlı hastalar “yanıtlı”, stabil ve progrese hastalar ise “yanıtsız” olarak gruplandırılarak da analiz edilmiştir (Tablo 4-5).

Tablo 4-4: YBBHL tanılı hastalarda ilk verilen tedavi, n (%)	
CHOEP-1 KÜR	1(0,9)
DA-R-EPOCH	5(4,5)
MATRIX	3(2,7)
R-BENDAMUSTİN	2(1,8)
R-CHOP	84(75,7)
R-GVCP	1(0,9)
R-MİNİ-CHOP	14(12,6)
Yok	1(0,9)

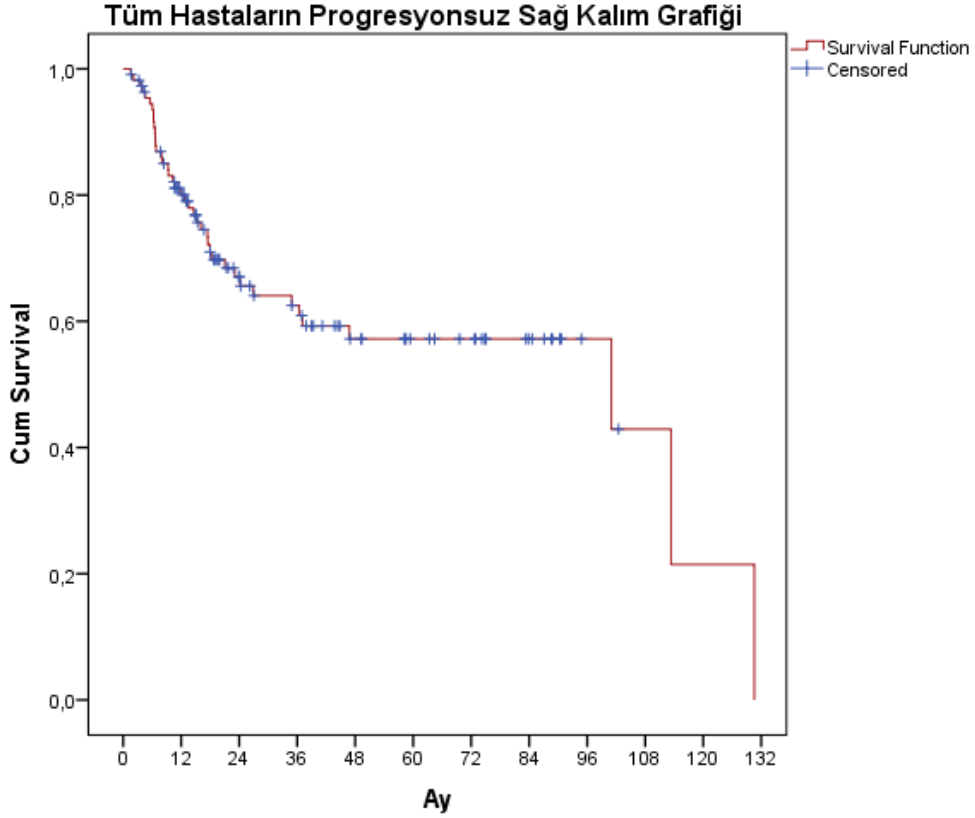
Tablo 4-5 YBBHL tanılı hastalarda ilk verilen tedaviye yanıt n (%)	
Değerlendirilemeyen	5 (4,5)
TY	34 (30,6)
PY	68 (61,3)
Stabil	2(1,8)
Progrese	2(1,8)

Sağ Kalım Analiz Sonuçları:

Tüm hastaların tahmini medyan PSK ve TSK değerleri aynı olup PSK, 100,9 bulundu (PSK için %95 güven aralığı (GA): 3,831-198,157; TSK için %95 GA: 24,141-177,846). İki ve 5 yıllık PSK %65 ve %57; TSK ise %74 ve %60 hesaplandı. (Şekil 4-1 ve 4-2’de verildi.)



Şekil 4-1 YBBHL tanılı tüm hastaların toplam sağ kalım grafiği



Şekil 4-2 YBBHL tanılı tüm hastaların progresyonsuz sağ kalım grafiği

CD30(+) ve CD30(-) hastalar karşılaştırıldığında ise şu sonuçlara ulaşıldı.

Tahmini medyan TSK, CD30 (+) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük bulundu (36,9 aya karşın 100,9 ay, p:0,155). Tahmini medyan PSK da CD30 (+) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük bulundu (37 aya karşın 100,9 ay, p:0,849). Sağ kalım oranları tablo 4-6’da verilmiştir

Tablo 4-6 CD30 (+) ve (-) Hastaların Sağ Kalım Oranları		
	CD30 (+)	CD30 (-)
TSK (%)		
2-yıl	70	84
3-yıl	42	67
PSK (%)		
2-yıl	50	80
5-yıl	-	60

5 TARTIŞMA

Yaygın büyük B hücreli lenfoma (YBBHL), transforme B hücreleri, diffüz büyüme paterni ve yüksek proliferasyon fraksiyonundan oluşan heterojen bir tümör grubudur.

Literatürde YBBHL'de CD30 ekspresyonunu değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır.

Zuluaga ve ark.'nın YBBHL'da CD30 (+) liğini inceleyen çalışmasında ≤ 47 yaş ve altındaki hastalarda CD30 (+) sıklığı %33 oranda saptanmış ve >47 yaş hasta grubuna göre (%15) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (104). CD30 (+) hastaların yaş ortalaması 49,3 yıl, CD30 (-) lerin ise 56,5 yıldır. Çalışmamızda farklı olarak CD30 (+) hasta yaş ortalaması bu çalışmaya göre daha yüksek bulunmuş olup $56,5 \pm 17,8$ yıldır. Ayrıca çalışmamızda CD30 (+) ve (-) hastaların yaş ortalaması benzerdir. Ancak hasta sayısı bakımından çalışmamıza benzeyen Salas ve ark.'nın çalışmasında CD30 (+) hastaların yaklaşık yarısı 60 yaş üzerindedir (97). Bu nedenle CD30 pozitifliği ile yaş arasında kesin bir ilişki ortaya konamamaktadır.

CD30 (+) YBBHL hastalarını içeren çalışmalarda cinsiyet dağılımı farklı oranlardadır. Salas ve ark.'nın çalışmasında kadın hasta oranı %57,4 iken Zuluaga ve ark.'nın çalışmasında ise erkek hastalar %55,1 olup daha yüksek orandadır (97,104). Çalışmamızda CD30 (+) hastalar içinde erkek hasta oranı %55,6 iken kadın hasta oranı %44,4'tür ve diğer çalışmalarda da olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta değildir (104).

Çalışmamızda serum kalsiyum değeri CD30 (+) hastalarda 8,8 mmol/L ve CD30 (-) hastalarda 9,2 mmol/L olup istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta bulunmuştur. CD30 ile kalsiyum arasında literatür incelendiğinde direk bir ilişki mevcut değildir. İnsan hücre kültür çalışmalarında gamma delta T hücrelerde CD30'un stimule olması ile hücre içi kalsiyum düzeyini arttığı gösterilmiştir. Ancak bunun serum

kalsiyum düzeyi ya da malign lenfoma gelişimi ile ilişkisine dair herhangi bir çalışma yoktur (105). Hastalık yüküne bağlı tümör lizis gelişen olgularda kalsiyum düzeyi daha düşük görülebilir; ancak çalışmamızda tanıda tümör lizis varlığı değerlendirilmemiştir. Bu bakımdan yorum yapılamamaktadır. Öte yandan CD30 ekspresyonu ile tümör yükünü gösteren LDH arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç çalışma bulunmaktadır. Bunlardan Salas ve ark.'nın, Zhao ve ark.'nın, Gong ve ark.'nın çalışmasında CD30 ve LDH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (97,106,107). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde LDH düzeyi, CD30 (+) ve (-) hastalar arasında benzer düzeyde bulunmuştur.

YBBHL'de CD30 (+) liğini hastalık evresi ve ektranodal tutulum yönünden inceleyen Rodrigues-Fernandes ve ark.'nın çalışmasında CD30 (+) hasta grubunun %64,4'ü ileri evre olup anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada CD30 (+) hastalarda ektranodal bölge sayısı <2 olan hasta oranı %70,8 olup yine anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (60). Diğer yandan Zhao ve ark. ile Gong ve ark.'nın çalışmalarında ise CD30 ekspresyonu ile ektranodal tutulum ve evre arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (106,107). Çalışmamızda da CD30 (+) ve (-) hastalarda erken ve ileri evre sıklığı ve ektranodal tutulum varlığı benzer oranda tespit edilmiştir.

YBBHL'nin köken aldığı hücre kliniğini etkilemektedir. Rodrigues-Fernandes ve ark.'nın CD30 (+) hastaların çoğunun (%57,1) ABC grubunda olduğunu istatistiksel anlamlılıkla göstermiştir (60). Salas ve ark. çalışmasında ise ABC alt tipinde CD30 (+) hasta oranını %78,7 olup anlamlı yüksekliktedir (97). Zhao ve ark.'nın 149 hastayı içeren analizlerinde ise CD30 (+)'liği ile YBBHL alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (106). Çalışmamızda da CD30 (+) hastalarda ABC alt tipi %77,8 olup istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksektir. CD30 (-) hastalarda ise ABC ve GCB sıklıkları benzer bulunmuştur. Ancak çalışmamızda hücre kökeni bilinen hasta

sayısı 48 olup tüm hastaların yarısından daha azdır. Bu durum hücre kökeni ile CD30 ilişkisini değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

CD30'un sağ kalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde; Hao ve ark.'nın 146 hastanın dahil edildiği çalışmasında toplam ve olaysız sağ kalım CD30 (+) hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (5 yıllık OS %12,9'e karşın %58,4, p:0,041). Bu farklılık yüksek-orta ve yüksek riskli IPI risk grubunda olan hastalarda daha belirgin görülmüştür (5 yıllık OS %42,9 e karşın hesaplanamadı, p:0,001). Hastaların tamamı R-CHOP ve benzeri rejimle tedavi edilmiştir (108). Hu ve ark.'nın 461 hastayı içeren çalışmasında 65 hasta CD30 (+), 396 hasta CD30 (-)'tir. Medyan 57 aylık sonrası 5 yıllık TSK ve PSK CD30 (+) hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%79'a karşın %59, p:0,0013; %73'e karşın %57, p:0,003) (5). Bunun nedeni hala tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, CD30'un antiproliferatif etkilerinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada CD30 (+) ve CD30 (-) hastalarda BCL-6, BCL-2, MYC ekspresyonları, P53 mutasyon sıklığı değerlendirilmiş ve benzer oranda bulunmuştur (5). Salas ve ark.'nın çalışmasında ortalama 15 aylık takipte CD30 (+) ve (-) grup arasında TSK ve PSK açısından anlamlı fark saptanmamıştır (97). Çalışmamızda da TSK ve PSK istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte CD30 (+) hastalarda daha düşük bulunmuştur (2 yıllık TSK %70'e karşın %84, 2 yıllık PSK %50'ye karşın %80).

Bu çalışmalarda IPI risk skorlaması da değerlendirilmiş; ancak hiçbirinde CD30 (+) ve (-) hastalar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (5,97,106–108). Buna karşın CD30 (+) hastalar Hao ve ark.'nın çalışmasında düşük, Hu ve ark.'nın çalışmasında ise yüksek sağ kalım avantajı göstermiştir (5,108). Bu durum CD30'un IPI'den bağımsız olarak sağ kalımı etkilediğini göstermektedir. Fakat sağ kalıma hem olumlu hem de olumsuz etki göstermesi kesin bir ilişki koymayı güçleştirmektedir.

YBBHL'de prognostik kriterlerinden biri olan kemik iliği tutulumu evreyi yükseltmekte ve prognozu olumsuz etkilemektedir. Çalışmalara baktığımızda CD30 ekspresyonu ile kemik iliği tutulumu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (106). Çalışmamızda CD30 (+)'lerde kemik iliği tutulumu olanlar %27 iken CD30 (-) hasta grubunda ise kemik iliği tutulumu %14'tür ve anlamlı farklılıkta değildir.

CD30 (+) YBBHL'larda ilk basamakta standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Hemen hemen tüm çalışmalarda birinci basamak tedavi R-CHOP'tur. Çalışmalar bu bakımdan tedavi yanıt durumunu incelememektedir. Bartlett ve ark. farklı olarak R-CHOP ile anti-CD30 BV'yi birinci basamakta kombine etmiştir. Tam yanıt oranı CD30 (+) 13 hastada %92, CD 30 (-) 16 hastada ise %69 bulunmuştur. Çalışmada sağ kalım analizine yer verilmemiştir (109). Çalışmamızda hastaların 84 (%75,7)'ünün ilk basamakta R-CHOP aldığı ve tüm hastaların %91,9'unda en az kısmi yanıt elde edildiği görülmüştür.

YBBHL'de ektranodal bölgelerden testiküler, meme, uterus tutulumu olması ve ABC tipinde olması gibi özellikler evreden bağımsız SSS tutulumu açısından risklidir. Bu vakalarda intraparakimal tutulumu önlemek için tercihen profilaktik sistemik metotreksat verilmelidir (110). Çalışmamızda CD30 (+) 18 hastanın hiçbirinde SSS tutulumu izlenmemiştir. CD30 (-) hastaların ise 3 (%3,2)'ünde SSS tutulumu görülmüştür. CD30 ve SSS tutulumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Literatürde, YBBHL'de CD30 ve SSS ilişkisini inceleyen çalışma mevcut değildir.

Hodgkin lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfomada endikasyonu olan anti-CD30 antikoru olan brentuksimab vedotin, klinik çalışmalara dayalı olarak tedavide onaylanan bir ilaçtır (3). Bu çalışmalardaki önemli prognostik değer, Brentuksimab vedotin için CD30'un terapötik bir hedef olmasıdır. CD30(+) YBBHL'yi, YBBHL'nin ayrı bir alt grubu olarak incelenmesi fikrini açığa

çıkarmaktadır. YBBHL'de anti-CD30 tedavisi verilmesi açısından değerlendirmek ve bu gruba yönelik tedaviye anti-CD30 antikoru eklenip daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir (23).

Çalışmamızın temel sınırlayıcı noktaları, CD30 (+) hasta sayısının literatüre göre daha az olması, YBBHL'nin moleküler ekspresyonlarının değerlendirilememesi ve serum Ca'u ile CD30 arasında moleküler düzeyde bir bağlantıya yönelik tasarlanmış olmamasıdır.

6 SONUÇ

1. Çalışmamızda CD30 (+) hasta oranı %16'dır.
2. Laboratuvar parametrelerinden sadece Ca ile CD30 arasında anlamlı ilişki saptanmış olup CD30 (-) hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Literatürde serum Ca düzeyi ve CD30 ilişkisini inceleyen herhangi bir veri bulunmamaktadır.
3. CD30 (+) ve (-) hastaların epidemiyolojik verileri benzer bulunmuştur.
4. TSK ve PSK açısından CD30 (+) ve (-) gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.
5. CD30'un serum kalsiyumu ile ilişkisini moleküler düzeyde inceleyecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7 KAYNAKLAR

1. Freedman AS. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. *Search*. 2011;1–42.
2. World Health Organisation. IARC Publications Website - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. Vol. 2, WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 2. 2017. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
3. Sotomayor EM, Young KH, Younes A. Clinical roundtable monograph: CD30 in lymphoma: its role in biology, diagnostic testing, and targeted therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12(4).
4. Eow GI, Kim LH, Peh SC. The pattern of CD15, CD30 and Bcl-2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Med J Malaysia [Internet]*. 2006 Oct;61(4):416–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17243518>
5. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, Manyam GC, Visco C, Tzankov A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood [Internet]*. 2013 Apr 4;121(14):2715–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343832>
6. Ok CY, Papathomas TG, Medeiros LJ, Young KH. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Blood [Internet]*. 2013 Jul 18;122(3):328–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649469>
7. Carbone A, Gloghini A, Cabras A, Elia G. The Germinal centre-derived lymphomas seen through their cellular microenvironment. *Br J Haematol [Internet]*. 2009 May;145(4):468–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2009.07651.x>
8. Stevenson F, Sahota S, Zhu D, Ottensmeier C, Chapman C, Oscier D, et al. Insight into the origin and clonal history of B-cell tumors as revealed by analysis of Immunoglobulin variable region genes. *Immunol Rev [Internet]*. 1998 Apr;162:247–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9602369>
9. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48.
10. Türk Hematoloji Derneği-Diffüz büyük B lenfoma tanı ve tedavi kılavuzu. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.

- Blood [Internet]. 2016 May 19;127(20):2375–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980727>
12. Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 May;21:v172–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419396516>
 13. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2010 Dec 9;116(24):5103–10. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/116/24/5103/28024/How-I-treat-elderly-patients-with-diffuse-large>
 14. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KDM, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease: Coregistered FDG PET and CT at Staging and Restaging—Do We Need Contrast-enhanced CT? *Radiology* [Internet]. 2004 Sep;232(3):823–9. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2323030985>
 15. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2017 May;10(5):405–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395545>
 16. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Vol. 50, *Pathology*. 2018.
 17. Lu BF. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar-Klinik ve Tedavi. (3):54–62.
 18. Hashmi AA, Haider R, Nargus G, Ahmed O, Yaqeen SR, Asghar IA, et al. CD30-Positive Anaplastic Variant of Diffuse Large B-cell Lymphoma: Frequency and Association With Clinicopathological Parameters. *Cureus* [Internet]. 2021 Feb 7;13(2):e13209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33717748>
 19. Sukswai N, Lyapichev K, Khoury JD, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update. *Pathology*. 2020;52(1):53–67.
 20. de Leval L, Harris NL. Variability in immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance. *Histopathology* [Internet]. 2003 Dec;43(6):509–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.2003.01758.x>
 21. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2013 Aug;87(2):146–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842813000024>
 22. Slack GW, Steidl C, Sehn LH, Gascoyne RD. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *Br J Haematol* [Internet]. 2014 Dec;167(5):608–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135752>
 23. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, Manyam GC, Visco C, Tzankov A, et

- al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood* CD30 Expr Defin a Nov Subgr Diffus large B-cell lymphoma with Favor Progn distinct gene Expr Signat a Rep from Int DLBCL Rituximab-CHOP Consort Progr Study [Internet]. 2013 Apr 4;121(14):2715–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343832>
24. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, Ichinohasama R, Nakamura N, Yoshino T, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* [Internet]. 2002 Feb 1;99(3):815–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806981>
 25. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* [Internet]. 1997 Jul 1;90(1):244–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207459>
 26. Skinnider BF, Horsman DE, Dupuis B, Gascoyne RD. Bcl-6 and Bcl-2 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities. *Hum Pathol* [Internet]. 1999 Jul;30(7):803–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10414499>
 27. Klein U, Goossens T, Fischer M, Kanzler H, Braeuninger A, Rajewsky K, et al. Somatic hypermutation in normal and transformed human B cells. *Immunol Rev* [Internet]. 1998 Apr;162:261–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9602370>
 28. Küppers R, Rajewsky K, Hansmann ML. Diffuse large cell lymphomas are derived from mature B cells carrying V region genes with a high load of somatic mutation and evidence of selection for antibody expression. *Eur J Immunol* [Internet]. 1997 Jun;27(6):1398–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209491>
 29. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2018 May 24;131(21):2307–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29666115>
 30. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* [Internet]. 2000 Feb 3;403(6769):503–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10676951>
 31. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Sep 10;33(26):2848–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240231>
 32. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RCT, et al. Diffuse

- large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* [Internet]. 2002 Jan;8(1):68–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786909>
33. Staudt LM. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 May 1;348(18):1777–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12724484>
 34. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* [Internet]. 2004 Jan 1;103(1):275–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504078>
 35. Barrans SL, Carter I, Owen RG, Davies FE, Patmore RD, Haynes AP, et al. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2002 Feb 15;99(4):1136–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830458>
 36. Malumbres R, Chen J, Tibshirani R, Johnson NA, Sehn LH, Natkunam Y, et al. Paraffin-based 6-gene model predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. *Blood* [Internet]. 2008 Jun 15;111(12):5509–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445689>
 37. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, Perry KD, Smith LM, Shi X, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Oct 1;26(28):4587–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662967>
 38. Gutiérrez-García G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, González-Barca E, Mercadal S, Mate JL, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood* [Internet]. 2011 May 5;117(18):4836–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441466>
 39. Alizadeh AA, Gentles AJ, Alencar AJ, Liu CL, Kohrt HE, Houot R, et al. Prediction of survival in diffuse large B-cell lymphoma based on the expression of 2 genes reflecting tumor and microenvironment. *Blood* [Internet]. 2011 Aug 4;118(5):1350–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670469>
 40. Iqbal J, Meyer PN, Smith LM, Johnson NA, Vose JM, Greiner TC, et al. BCL2 predicts survival in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like therapy and rituximab. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2011 Dec 15;17(24):7785–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933893>
 41. Petrella T, Copie-Bergman C, Brière J, Delarue R, Jardin F, Ruminy P, et al. BCL2 expression but not MYC and BCL2 coexpression predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma independently of cell of origin in the phase 3 LNH03-6B trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2017

- May 1;28(5):1042–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327893>
42. Shustik J, Han G, Farinha P, Johnson NA, Ben Neriah S, Connors JM, et al. Correlations between BCL6 rearrangement and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP or R-CHOP. *Haematologica* [Internet]. 2010 Jan;95(1):96–101. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797725>
 43. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* [Internet]. 2009 Oct 22;114(17):3533–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704118>
 44. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Jul 10;28(20):3360–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498406>
 45. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TFE, Bernd H-W, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2013 Mar 21;121(12):2253–63. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335369>
 46. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3460–7.
 47. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Oct 1;30(28):3452–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851565>
 48. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74–87.
 49. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Nov 27;359(22):2313–23. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038878>
 50. Perry AM, Cardesa-Salzmann TM, Meyer PN, Colomo L, Smith LM, Fu K, et al. A new biologic prognostic model based on immunohistochemistry predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2012 Sep 13;120(11):2290–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740447>
 51. Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, Fabbri G, Grunn A, Trifonov V, et

- al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature* [Internet]. 2011 Mar 10;471(7337):189–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21390126>
52. Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, Goya R, Mungall KL, Corbett RD, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature* [Internet]. 2011 Jul 27;476(7360):298–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796119>
53. Lohr JG, Stojanov P, Lawrence MS, Auclair D, Chapuy B, Sougnez C, et al. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2012 Mar 6;109(10):3879–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343534>
54. Ennishi D, Jiang A, Boyle M, Collinge B, Grande BM, Ben-Neriah S, et al. Double-Hit Gene Expression Signature Defines a Distinct Subgroup of Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jan 20;37(3):190–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523716>
55. Sha C, Barrans S, Cucco F, Bentley MA, Care MA, Cummin T, et al. Molecular High-Grade B-Cell Lymphoma: Defining a Poor-Risk Group That Requires Different Approaches to Therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jan 20;37(3):202–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523719>
56. Delabie J, Vandenberghe E, Kennes C, Verhoef G, Foschini MP, Stul M, et al. Histiocyte-rich B-cell lymphoma. A distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paraganuloma subtype. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1992 Jan;16(1):37–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728195>
57. Abramson JS. T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: biology, diagnosis, and management. *Oncologist* [Internet]. 2006 Apr;11(4):384–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614234>
58. Boudová L, Torlakovic E, Delabie J, Reimer P, Pfistner B, Wiedenmann S, et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2003 Nov 15;102(10):3753–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12881319>
59. Wight JC, Chong G, Grigg AP, Hawkes EA. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood Rev* [Internet]. 2018 Sep;32(5):400–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605154>
60. Rodrigues-Fernandes CI, Abreu LG, Radhakrishnan R, Perez DE da C, Amaral-Silva GK, Gondak R de O, et al. Prognostic significance of CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review with meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2021;50(6).

61. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Apr 8;328(14):1002–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680764>
62. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, Cole D, Pearson D, Drbohlav N, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* [Internet]. 2002 Apr 15;99(8):2685–93. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/99/8/2685/89633/Doseadjusted-EPOCH-chemotherapy-for-untreated>
63. Nowakowski GS, Czuczman MS, Friedberg JW, Fisher RI. ABC, GCB, and Double-Hit Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Does Subtype Make a Difference in Therapy Selection? *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* [Internet]. 2015 Oct;22(5):e449-57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993209>
64. Major A, Smith SM. DA-R-EPOCH vs R-CHOP in DLBCL: How do we choose? *Clin Adv Hematol Oncol* [Internet]. 2021 Nov;19(11):698–709. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34807015>
65. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, Cole D, Pearson D, Drbohlav N, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* [Internet]. 2002 Apr 15;99(8):2685–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11929754>
66. Huo Y-J, Xu P-P, Fu D, Yi H-M, Huang Y-H, Wang L, et al. Molecular heterogeneity of CD30+ diffuse large B-cell lymphoma with prognostic significance and therapeutic implication. *Blood Cancer J* [Internet]. 2022 Mar 29;12(3):48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35351868>
67. Held G, Zeynalova S, Murawski N, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Nov 10;31(32):4115–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062391>
68. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Sep 10;34(26):3150–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382100>
69. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 Apr;75:195–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237865>

70. Rojek AE, Smith SM. Evolution of therapy for limited stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2022 Feb 24;12(2):33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35210407>
71. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Dec;394(10216):2271–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619330089>
72. Persky DO, Li H, Stephens DM, Park SI, Bartlett NL, Swinnen LJ, et al. Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Sep 10;38(26):3003–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32658627>
73. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Jul 10;36(20):2024–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29750632>
74. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jul 20;37(21):1790–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30939090>
75. Wilson WH, Sin-Ho J, Pitcher BN, Hsi ED, Friedberg J, Cheson B, et al. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *Blood* [Internet]. 2016 Dec 2;128(22):469–469. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/469/101297/Phase-III-Randomized-Study-of-RCHOP-Versus>
76. Nabhan C, Smith SM, Helenowski I, Ramsdale E, Parsons B, Karmali R, et al. Analysis of very elderly (≥ 80 years) non-hodgkin lymphoma: impact of functional status and co-morbidities on outcome. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Jan;156(2):196–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22084970>
77. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 May 10;25(14):1916–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488991>
78. Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, Borlenghi E, Drera M, Rossi G. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer* [Internet]. 2009 Oct 1;115(19):4547–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19562776>

79. Fields PA, Linch DC. Treatment of the elderly patient with diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Apr;157(2):159–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22463486>
80. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* [Internet]. 2010 Sep 23;116(12):2040–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20548096>
81. Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP, Shipp MA. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol* [Internet]. 1991 Jul;9(7):1196–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710656>
82. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2006 Jun;17(6):909–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16672295>
83. Larouche J-F, Berger F, Chassagne-Clément C, Ffrench M, Callet-Bauchu E, Sebban C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Apr 20;28(12):2094–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308668>
84. Wang Y, Farooq U, Link BK, Larson MC, King RL, Maurer MJ, et al. Late Relapses in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jul 20;37(21):1819–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31170029>
85. Cordoba R, Luminari S, Eyre TA. The use of frailty assessments in treating older adults with aggressive lymphomas. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 Aug;194(4):677–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33713435>
86. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Feb 17;386(7):629–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34904798>
87. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2020 Sep 19;396(10254):839–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32888407>
88. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*

- [Internet]. 1995 Dec 7;333(23):1540–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477169>
89. Schwab U, Stein H, Gerdes J, Lemke H, Kirchner H, Schaadt M, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature* [Internet]. 1982 Sep 2;299(5878):65–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7110326>
 90. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* [Internet]. 1985 Oct;66(4):848–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3876124>
 91. Oflazoglu E, Grewal IS, Gerber H. Targeting CD30/CD30L in oncology and autoimmune and inflammatory diseases. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2009;647:174–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760074>
 92. Duckett CS, Thompson CB. CD30-dependent degradation of TRAF2: implications for negative regulation of TRAF signaling and the control of cell survival. *Genes Dev* [Internet]. 1997 Nov 1;11(21):2810–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9353251>
 93. Aizawa S, Nakano H, Ishida T, Horie R, Nagai M, Ito K, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 5 and TRAF2 are involved in CD30-mediated NFkappaB activation. *J Biol Chem* [Internet]. 1997 Jan 24;272(4):2042–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8999898>
 94. Chiarle R, Podda A, Prolla G, Gong J, Thorbecke GJ, Inghirami G. CD30 in normal and neoplastic cells. *Clin Immunol* [Internet]. 1999 Feb;90(2):157–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080826>
 95. Horie R, Watanabe T. CD30: expression and function in health and disease. *Semin Immunol* [Internet]. 1998 Dec;10(6):457–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826579>
 96. Falini B, Pileri S, Pizzolo G, Dürkop H, Flenghi L, Stirpe F, et al. CD30 (Ki-1) molecule: a new cytokine receptor of the tumor necrosis factor receptor superfamily as a tool for diagnosis and immunotherapy. *Blood* [Internet]. 1995 Jan 1;85(1):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803786>
 97. Salas Q, Climent F, Tapia G, Riasol M, Mercadal S, Domingo Domenech E, et al. CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma correlates with non-GCB subtype but does not have prognostic impact in patients treated with first line R-CHOP/R-CHOP-like. *Hematol Oncol* [Internet]. 2017 Jun;35:290–290. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2439_19
 98. Schirrmann T, Steinwand M, Wezler X, ten Haaf A, Tur MK, Barth S. CD30 as a Therapeutic Target for Lymphoma. *BioDrugs* [Internet]. 2014 Apr 17;28(2):181–209. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40259-013-0068-8>

99. Pierce JMR, Mehta A. Diagnostic, prognostic and therapeutic role of CD30 in lymphoma. Vol. 10, Expert Review of Hematology. 2017.
100. Takemoto higeki. A Lack of Cellular Senescence, Formation of Microenvironment, and Role of Soluble CD30 in Development of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *J Hematol Thromboembolic Dis.* 2014;02(04).
101. van der Weyden CA, Pileri SA, Feldman AL, Whisstock J, Prince HM. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017 Sep 8;7(9):e603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28885612>
102. Sang W, Wang X, Geng H, Li T, Li D, Zhang B, et al. Anti-PD-1 Therapy Enhances the Efficacy of CD30-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory CD30+ Lymphoma. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:858021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35432352>
103. Younes A. CD30-targeted antibody therapy. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2011 Nov;23(6):587–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986847>
104. Campuzano-Zuluaga G, Cioffi-Lavina M, Lossos IS, Chapman-Fredricks JR. Frequency and extent of CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma and its relation to clinical and biologic factors: a retrospective study of 167 cases. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2013 Nov 4;54(11):2405–11. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2013.778407>
105. Biswas P, Rovere P, De Filippi C, Heltai S, Smith C, Dagna L, et al. Engagement of CD30 shapes the secretion of cytokines by human $\gamma\delta$ T cells. *Eur J Immunol.* 2000;30(8):2172–80.
106. Zhao Y-F, Qian S-X. [Expression of CD30 in Diffuse Large B Cell Lymphoma and Its Clinical Significance]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi* [Internet]. 2016 Jun;24(3):717–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27342497>
107. Gong Q-X, Lu T-X, Liu C, Wang Z, Liang J-H, Xu W, et al. Prevalence and clinicopathologic features of CD30-positive de novo diffuse large B-cell lymphoma in Chinese patients: a retrospective study of 232 cases. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015;8(12):15825–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884853>
108. Hao X, Wei X, Huang F, Wei Y, Zeng H, Xu L, et al. The expression of CD30 based on immunohistochemistry predicts inferior outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(5):e0126615. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974110>
109. Bartlett NL, Farber CM, Yasenchak CA, Ansell SM, Advani RH, Knapp MH, et al. Updated results of a phase II trial of brentuximab vedotin combined with R-CHOP in frontline treatment of patients (pts) with high-intermediate/high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 May 20;33(15_suppl):8506–8506. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8506

110. Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2018 Jun 21;19(8):38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29931605>