



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

NÜKLEER TIP KLİNİğİ

**AGRESİF BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARDA
RETİKÜLOENDOTELYAL SİSTEMDE DİFFÜZ ARTMIŞ F-18 FDG
TUTULUMU İLE CBC SKORUNUN PROGNOSTİK DEğERİ**

Dr. Ümit Aksu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2025



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

AGRESİF BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA TANILI HASTALARDA
RETİKÜLOENDOTELYAL SİSTEMDE DİFFÜZ ARTMIŞ F-18 FDG
TUTULUMU İLE CBC SKORUNUN PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Ümit Aksu

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Burcu Esen Akkaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecimde rehberliğini, bilgisini, desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Burcu Esen Akkaş başta olmak üzere bu süreçte bilgi ve birikimleriyle beni meslek hayatına hazırlayan, akademik anlamda yol göstericilikleri yanında manevi olarak da yakın hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Meryem Kaya'ya, Doç. Dr. Cengiz Yağmur'a,

Birlikte çalışma olanağı bulduğum, eğitimime ve gelişimime katkıda bulunan Doç. Dr. Ayşegül Aksu'ya, Doç. Dr. Elife Akgün'e, Doç. Dr. Özge Vural Topuz'a, Uzm. Dr. Emrah Birol'a, Uzm. Dr. İpek Öztürk'e, Uzm. Dr. Mehtap Güler Avcı'ya, Uzm. Dr. Zübeyde Rana Kaya Döner'e, Uzm. Dr. Kübra Nur Toplutaş'a, Uzm. Dr. Şadiye Ayça Yılmaz'a, Uzm. Dr. Ezgi Gökdemir'e ve Uzm. Dr. Fuad Aghazada'ya,

Asistanlık sürecinde iyi ki yolum kesişti dediğim, bu süreci güzelleştiren, hastane içinde ve dışında nice güzel anılar biriktirdiğim değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ekibimizdeki teknisyen, medikal fizikçi, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca her daim koşulsuz desteklerini hissettiğim, maddi ve manevi her konuda yanımda olan anneme, babama, kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümit Aksu

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
İÇİNDEKİLER	İİ
KISALTMALAR	İV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	Vİİ
ÖZET	Vİİİ
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım	3
2.2 Tarihçe	3
2.3 Epidemiyoloji.....	4
2.4 Etyoloji.....	6
2.5 Sınıflandırma.....	7
2.6 Klinik.....	10
2.7 Tanı.....	10
2.7.1 Laboratuvar Testleri.....	11
2.7.2 Patoloji	11
2.8 Evreleme	13
2.9 Prognoz	15
2.10 Tedavi.....	17
2.10.1 Genel Öneriler.....	17
2.10.2 Erken Evre (Evre 1-2) Hastalığın Tedavisi:.....	18
2.10.3 İleri Evre (Evre 3-4) Hastalığın Tedavisi:	18
2.10.4 Nüks veya Refrakter Hastalığın Yönetimi	19
2.10.5 CAR-T(Kimerik Antijen Reseptörü) Hücre Tedavisi.....	20
2.11 Tedaviye Yanıt Değerlendirme.....	21
2.12 Takip ve Sağkalım.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1 Araştırmanın Türü, Yeri ve Kapsamı.....	26
3.2 Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	26

3.3 Hasta Seçimi ve Araştırma Protokolü.....	26
3.4 Çalışmaya dahil edilme kriterleri:	27
3.5 Çalışmadan dışlanma kriterleri:	28
3.6 FDG PET/BT Çekim Öncesi Hasta Hazırlığı ve Çekim Protokolü.....	28
3.7 F-18 FDG PET/BT’de Değerlendirilen Parametreler	28
3.8 İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	32
4.1 Tek Değişkenli Analiz Sonuçları.....	35
4.2 Çoklu Değişken Analiz Sonuçları.....	39
4.2.1 PERMANOVA Testi	39
4.2.2 Regresyon Testi Sonuçları	40
4.2.2.1 Univaryant Cox Regresyon.....	40
4.2.2.2 Multivaryant Cox Regresyon.....	41
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

ABH:	Aktive B Hücreli
BL:	Burkitt lenfoma
CBC:	Complete Blood Count
CRP:	C-Reaktif Protein
DBBHL:	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DS:	Deauville Skor
EANM:	Avrupa Nükleer Tıp Derneği
EBV:	Epstein Barr Virus
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
eotPET:	End of Treatment PET
ESH:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
F-18 FDG:	Flor-18 Florodeoksiglukoz
G-CSF:	Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GMH:	Germinal Merkez Hücreli
HHV-8:	Human Herpes Virüs
HIV:	Human İmmünyetmezlik Virüs
HL:	Hodgkin Lenfoma
HTLV-1:	Human T hücreli Lenfoma Virüs
IPI:	International Prognostic Index
iPET:	İnterim PET

LDH:	Laktat Dehidrogenaz
LYRIC:	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria
MIP:	Maksimum Yoğunluk Projeksiyonu
NCCN:	Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NHL:	Non Hogkın Lenfoma
OKİT:	Otolog Kök Hücre Nakli
PERCIST:	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PS:	Progresyonsuz Sağkalım
R-CHOP:	Rituksimab, Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
REAL:	Revize Avrupa-Amerika Lenfoma
RECIL:	Response Evaluation Criteria in Lymphoma
RECIST:	Response Criteria in Solid Tumors
RES:	Retiküloendotelyal Sistem
ROC:	Receiver operating characteristic
RS:	Reed Sternberg
SUV:	Standard Uptake Value
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
YGBHL:	Yüksek Grade B Hücreli Lenfoma

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Lenfoma Risk Faktörleri.....	6
Tablo 2. Lenfoma İle İlişkili Enfeksiyöz Ajanlar.....	7
Tablo 3. Non-Hodgkın Lenfoma Sınıflaması (WHO-HAEM5).....	8
Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) BBHL Sınıflaması Revize 4. Baskı ve 5. Baskı.	9
Tablo 5. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans Skalası.....	10
Tablo 6. Modifiye Edilmiş Ann-Arbor Sınıflaması (Lugano Sınıflaması).....	14
Tablo 7. Uluslararası Prognostik Index (IPI) Skorlaması.....	15
Tablo 8. IPI ve R-IPI Arasındaki Sağlık Verileri Farkı.....	16
Tablo 9. Deauville Skorlaması.....	21
Tablo 10. Tedavi Yanıt Değerlendirme Kriterleri (Lugano Kriterleri).....	22
Tablo 11. Tedavi Yanıt Kriterleri (RECIL-Response Evaluation Criteria in Lymphoma).....	23
Tablo 12. LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) Kriterleri.....	24
Tablo 13. Hasta Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri.....	34
Tablo 14. Tedavi yanıt ve Progrese Hasta Grupları Arasında Sürekli Değişkenlerin İlişkisi.....	35
Tablo 15. Survival ve Non Survival Hasta Grupları Arasında Sürekli Değişkenlerin İlişkisi.....	36
Tablo 16. PET/BT Görüntülemesinden ve Laboratuvardan Elde Edilen Kategorik Değişkenler.....	39
Tablo 17. Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. WHO Globocan 2022 Verilerine Göre Dünya Kanser İnsidansı.....	5
Şekil 2. Türkiye ve Dünya Kanser İnsidans-Mortalite Verileri.....	5
Şekil 3. Hans Algoritması (GCB: Germinal Merkez Hücreli).....	13
Şekil 4. Erken Evre DBBHL' da Tedavi Yaklaşımı.....	18
Şekil 5. İleri Evre DBBHL da Tedavi Yaklaşımı.....	19
Şekil 6. Hasta Seçimi Akış Diyagramı.....	27
Şekil 7. FDG PET/BT üzerinde yapılan ölçümler.....	30
Şekil 8. Dalak/KC SUVmean oranının progresyon ve exitusu saptamada ROC (<i>receiver operating characteristic</i>) eğrileri.....	36
Şekil 9. Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranlarının progresyon ve exitusu saptama için ROC eğrileri.....	37
Şekil 10. CBC skoru ile progresyunsuz sağkalım ilişkisi.....	42
Şekil 11. CBC skoru ile genel sağkalım ilişkisi.....	43

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızın amacı Agresif Büyük B Hücreli Lenfoma (ABBHL) tanılı hastalarda retiküloendotelial sistem bileşenlerinde (karaciğer, dalak ve kemik iliği) diffüz artmış F-18 FDG tutulumunun hemogramdan elde edilen inflamatuvar belirteçler ile olan ilişkisini CBC skoru (tam kan sayımı skoru) modeli üzerinden incelemek ve bu parametrelerin prognoz üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mayıs 2020–Ekim 2024 tarihleri arasında kliniğimizde evreleme amacıyla PET-BT çekilen 51 ABBHL hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Anemisi, enfeksiyonu, sekonder malignitesi olanlar ve PET-BT'de fokal aktivite tutulumu veya biyopsiyle doğrulanmış kemik iliği tutulumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kliniğimizde yapılan evreleme PET görüntülemesi üzerinde dalak, vertebral kolon, iliak kemik ve femur proksimaline ait SUVmean değerleri ölçüldü. Alınan ölçümler karaciğerden alınan SUVmean değerine oranlanarak standardize edildi. Tedavi öncesi hemogramdan Nötrofil/Lenfosit, Platelet/Lenfosit ve Lenfosit/Monosit oranları hesaplanarak CBC skoru elde edildi. Hastalar progresif/non progresif, survival/non survival hasta grubu olarak gruplandırıldı. Elde edilen verilerin Progresyonsuz sağkalım (PS) ve Genel sağkalım (GS) ile ilişkisi incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya 31 erkek ve 20 kadın olmak üzere toplam 51 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 51,1 (dağılım: 6–86), ortalama takip süresi ise 19,9 ay (dağılım: 1–50 ay) idi. ECOG performans skorlamasına göre 39 hastanın performansı iyi (ECOG <2), 11 hastanın ise kötü (ECOG ≥2) olarak değerlendirildi; 1 hastanın verisine ulaşılamadı. Ann Arbor evrelemesine göre hastaların 12'si evre 1 (%23,5), 22'si evre 2 (%43,1), 11'i evre 3 (%21,6) ve 6'sı evre 4 (%11,8) hastalık grubundaydı. B semptomu 10 hastada (%22,6), ektranodal tutulum 12 hastada (%26,7), bulky kitle ise 17 hastada (%33,3) mevcuttu. Hastaların büyük çoğunluğu standart R-EPOCH veya R-CHOP kemoterapi rejimleriyle tedavi edildi. Tedavi sonrası PET/BT değerlendirmesinde 42 hastada tam yanıt, 2 hastada kısmi yanıt saptandı. 7 hastada progresyon gözlenirken, 3 hastada en az 6 aylık hastaliksız dönemin ardından nüks gelişti. Takip süresi boyunca toplam 11 hasta exitus ile sonuçlandı.

Evreleme PET/BT incelemesinde Dalak/karaciğer SUVmean oranı progresyon gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti (progresif grup ort: 0,96; non-progresif grup ort: 0,82; p=0,003). Aynı parametre, exitus gözlenen hastalarda da anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

(non-survival grup: ort. 0,92; survival grup: ort. 0,84; p=0,03). Kemik iliği/karaciğer SUVmean oranı da progresif hastalarda tedaviye yanıtı olanlara kıyasla anlamlı yüksek saptandı.

Ekstranodal tutulum ve bulky kitle varlığı, exitus gözlenen grupta daha sık olup genel sağkalım açısından olumsuz prognostik faktörler olarak değerlendirildi. R-IPI skoruna göre risk grupları arasında progresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,050), ancak exitus açısından sınırdan anlamlılık saptandı (p=0,048).

Laboratuvar verilerinde yüksek lenfosit düzeyleri, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından koruyucu prediktör olarak saptanırken (HR: 0,413 [0,186–0,918], p=0,030), yüksek nötrofil düzeyleri olumsuz prediktör olarak belirlendi (HR: 1,75 [1,257–2,435], p=0,001). Nötrofil/Lenfosit oranı (HR: 1,046 [1,017–1,075], p=0,002) ve Platelet/Lenfosit oranı (HR: 1,002 [1,001–1,004], p=0,000) da her iki sağkalım ölçütü açısından olumsuz prediktörlerdi.

Bu parametreler kullanılarak oluşturulan CBC skoru modelinde progresyon ve exitus açısından CBC skorları arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla p:0,017, p:0,007). CBC skoru median değeri; tedaviye yanıtı hastalarda 0 puan, progresyon gelişenlerde 2 puan, exitus olmayanlarda 0 puan, exitus olanlarda ise 3 puan olarak belirlendi. CBC skoru ile tedavi yanıtı arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı (p=0,012; r=-0,350). Kaplan–Meier analizlerine göre CBC skoru arttıkça sağkalım süresi anlamlı şekilde azalmaktaydı.

SONUÇ: Elde ettiğimiz sonuçlar dalaktaki diffüz artmış aktivite tutulumunun, tam kan sayımından elde ettiğimiz inflamatuvar belirteçler ile korele olduğunu ve prognostik öneme sahip olabileceği hipotezimizi desteklemektedir. Ayrıca hemogram parametrelerinden oluşturulan CBC skoru modelinin progresyon veya exitus saptanan hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanması, CBC skoru arttıkça progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın azalması bu modelin prognostik gösterge olarak kullanılabilmesini düşündürmektedir. Ancak bu modelin klinik pratikte prognostik gösterge olarak kullanılabilmesi için daha yüksek hasta sayılı ve daha uzun takip süreleri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Non Hodgkin Lenfoma, F-18 FDG PET/BT, İnflamasyon, Retiküloendotelial sistem, CBC skoru

**PROGNOSTIC VALUE OF DIFFUSELY INCREASED F-18 FDG UPTAKE IN THE
RETICULOENDOTHELIAL SYSTEM AND CBC SCORE IN PATIENTS
DIAGNOSED WITH AGGRESSIVE LARGE B-CELL LYMPHOMA**

ABSTRACT

AIM: The aim of this study was to investigate the relationship between diffusely increased F-18 FDG uptake in components of the reticuloendothelial system (liver, spleen, and bone marrow) and inflammatory markers derived from complete blood count (CBC) in patients diagnosed with Aggressive Large B-Cell Lymphoma (ALBCL), using the CBC score model, and to evaluate the prognostic impact of these parameters.

MATERIALS AND METHODS: Fifty-one patients diagnosed with ALBCL who underwent staging PET/CT in our clinic between May 2020 and October 2024 were retrospectively analyzed. Patients with anemia, infection, secondary malignancy, focal uptake on PET/CT, or bone marrow involvement confirmed by biopsy were excluded from the study. SUVmean values were measured from the spleen, vertebral column, iliac bone, and proximal femur on staging PET/CT and standardized by calculating the ratio to liver SUVmean. Pre-treatment blood counts were used to calculate Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte, and Lymphocyte/Monocyte ratios, from which the CBC score was derived. Patients were categorized into progressive/non-progressive and survival/non-survival groups. The relationship between obtained parameters and progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was assessed.

RESULTS: The study included 51 patients, 31 male and 20 female. The mean age was 51.1 years (range: 6–86), and the mean follow-up duration was 19.9 months (range: 1–50). According to ECOG performance status, 39 patients had good performance (ECOG <2) and 11 had poor performance (ECOG ≥2); data for one patient were unavailable. Based on Ann Arbor staging, 12 patients (23.5%) were stage 1, 22 (43.1%) stage 2, 11 (21.6%) stage 3, and 6 (11.8%) stage 4. B symptoms were present in 10 patients (22.6%), extranodal involvement in 12 (26.7%), and bulky disease in 17 (33.3%). Most patients received standard R-EPOCH or R-CHOP chemotherapy regimens. Post-treatment PET/CT revealed complete response in 42

patients, partial response in 2, and progression in 7. Three patients experienced relapse after at least six months of remission. A total of 11 patients died during follow-up.

The spleen/liver SUVmean ratio was significantly higher in the progression group compared to the non-progressive group (mean 0.96 vs. 0.82, $p=0.003$). Similarly, this ratio was significantly higher in deceased patients than in survivors (mean 0.92 vs. 0.84, $p=0.03$). The bone marrow/liver SUVmean ratio was also significantly higher in the progressive group compared to those with treatment response.

Extranodal involvement and presence of bulky disease were more frequent in the deceased group and were considered poor prognostic factors for overall survival. No statistically significant differences were observed among R-IPI risk groups in terms of progression ($p=0.050$), though mortality showed borderline significance ($p=0.048$). No significant difference was found between R-IPI scores and treatment response (complete, partial, or progressive disease) ($p=0.11$), but a weak negative correlation was observed between R-IPI and treatment response ($p=0.018$; $r=-0.333$).

In laboratory parameters, higher lymphocyte counts were identified as protective predictors for both PFS and OS (HR: 0.413 [0.186–0.918], $p=0.030$), while elevated neutrophil counts were adverse predictors (HR: 1.75 [1.257–2.435], $p=0.001$). Neutrophil/Lymphocyte (HR: 1.046 [1.017–1.075], $p=0.002$) and Platelet/Lymphocyte ratios (HR: 1.002 [1.001–1.004], $p=0.000$) were also found to be negative predictors for both survival metrics.

The CBC score model created using these parameters revealed significant differences in CBC scores between progressive and non-progressive patients ($p=0.017$) and between deceased and surviving patients ($p=0.007$). Median CBC scores were: 0 in treatment-responsive patients, 2 in progressive cases, 0 in surviving patients, and 3 in deceased cases. A moderate negative correlation was found between CBC score and treatment response ($p=0.012$; $r=-0.350$). Kaplan–Meier survival analysis demonstrated that increasing CBC scores were significantly associated with shorter survival duration.

CONCLUSION: Our findings support the hypothesis that diffusely increased splenic FDG uptake correlates with inflammatory markers derived from complete blood count and may carry prognostic significance. Furthermore, the CBC score model, found to be significantly higher in patients with progression or mortality, appears to be a potential prognostic indicator. However, validation in larger cohorts with longer follow-up is necessary before it can be implemented in clinical practice.

KEYWORDS: Non-Hodgkin Lymphoma, F-18 FDG PET/CT, Inflammation, Reticuloendothelial system, CBC score



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma, lenfositlerden köken alan malign bir hematolojik neoplazidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) nun en güncel sınıflaması olan **WHO HAEM5** e göre lenfomalar Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olmak üzere başlıca iki ana başlık altında incelenir (1). Lenfomaların yaklaşık %10'unu HL, %90'ını ise NHL oluşturur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada NHL nın tüm lenfoma vakalarının %79.8'ini oluşturduğu, en sık rastlanan alt tipin diffüz büyük b-hücreli lenfoma (DBBHL) olduğu saptanmıştır (2). Dünya sağlık örgütünün yayınladığı 2022 sağlık istatistiklerine göre NHL Türkiye'de ve dünyada insidans açısından 10. sırada iken mortalite açısından 11. sıradadır (Şekil 1).

En sık başvuru sebebi ağrısız lenfadenopatilerdir (3). Olguların yaklaşık %30'unda ateş, kilo kaybı ve gece terlemesinin olduğu sistemik B semptomları görülür (4). En sık ektranodal tulum gastrointestinal sistemde görülür (5). Gastrointestinal sistem dışında kemik iliğinde, santral sinir sisteminde, burun kavitesinde, paranazal sinüslerde, tiroid ve tükürük bezlerinde, deride, memede, karaciğer, adrenal bezler gibi birçok farklı organda karşımıza çıkabilir.

Tanı için etkilenen lenf nodunun tercihen eksizyonel biyopsisi sonrası morfolojik, immünohistokimya, moleküler (FISH) ve akım sitometrisi (flow) incelemeleriyle analizi gereklidir. Tanı sonrası hastalık yaygınlığını belirlemek amacıyla Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografisi (F-18 FDG PET/BT) ile evreleme yapılır. Evreleme amacıyla literatürde önerilen en duyarlı yöntem F-18 FDG PET/BT'dir (6,7).

Hastalığın uzun dönem takibinde daha doğru bir öngöründe bulunmak ve agresif seyretme ihtimali yüksek riskli hastaları belirlemek amacıyla çeşitli prognostik skorlama modelleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan IPI modeli; hastanın yaşı, Ann Arbor evresi, ECOG performans skoru ve ektranodal tutulum varlığı gibi faktörlerini içermektedir (Tablo 7). Hastalığın evresi ve risk faktörleri göz önünde bulundurularak kemoterapi, radyoterapi veya ikisinin kombinasyonu ile tedavi planlanmaktadır. Tedavi sonrası takip değerlendirmelerinde nüks ve/veya refrakter hastalık saptanırsa ikinci basamak tedavi algoritmaları ya da kurtarma rejimi sonrası olog kök hücre nakli yapılmaktadır.

Giderek artan sayıda çalışma bağışıklık sistemi hücreleri ve inflamatuvar yanıtın tümör mikroçevresini oluşturduğunu, kanserin gelişiminde, yayılımında ve tedavi yanıtı üzerinde

önemli etkileri olduğunu göstermiştir (8,9). İnflamasyonun erken dönemini kapsayan akut inflamatuvar yanıt zamanında sonlandırılmazsa süreç kronik inflamasyona dönüşür. Bu durum immunsupresif hücrelerin (M2 makrofajlar, Treg hücreleri vb.) ve sitokinlerin yoğun olduğu immünsüpresif bir mikroçevre yaratır (10,11). Ayrıca ortamdaki büyüme faktörleri anjiyogenez ve lenfanjiyogenezi uyararak tümör gelişimi ve yayılımına katkıda bulunur. Bu durum kanser hücrelerinin gelişimi ve yayılımı için elverişli bir ortam sağladığı gibi kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapilerin etkinliğini doğrudan etkilemektedir (11,12). Bu nedenlerle inflamasyonun kontrol altına alınması, kanseri önlemek ve kanser tedavisinde daha etkili olmak için gerekli görülmektedir. Bu hastalara yapılan F-18 FDG PET BT görüntülemesindeki aktivite tutulumu yalnızca tümör dokularındaki glikolitik aktiviteyi değil, aynı zamanda inflamatuvar süreçleri de yansıttığından, sistemik inflamatuvar yanıtların PET/BT görüntüleme ile saptanması mümkündür.

Çalışmamızın amacı Agresif Büyük B Hücreli Lenfoma (ABBHL) tanılı hastalarda sistemik inflamasyonu değerlendirmek, evreleme amacıyla çekilen F-18 FDG PET BT de retiküloendotelyal sistem bileşenlerinde (karaciğer, dalak ve kemik iliği) diffüz artmış aktivite tutulumunun hemogramdan elde edilen inflamatuvar belirteçler ile olan ilişkisini CBC skoru (tam kan sayımı skoru) modeli üzerinden incelemek ve bu parametrelerin prognoz üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Lenfoma, lenfositlerden köken alan ve başta lenf düğümleri olmak üzere, lenfoid organlarda (örneğin dalak, timus), ektranodal lenfoid dokularda (gastrointestinal sistem, deri, santral sinir sistemi gibi) kemik iliği ile periferik kanda gelişebilen malign bir hematolojik neoplazidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre lenfomalar; moleküler, immüfenotipik, genetik ve morfolojik özellikler temel alınarak tanımlanan yaklaşık 100 farklı alt tipe ayrılmaktadır. Bu heterojen hastalık grubu, başlıca iki ana sınıf altında incelenir;

Hodgkin Lenfoma (HL)

Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)

Tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu HL, %90'ını ise NHL oluşturur. Hodgkin Lenfoma, B lenfositlerinden gelişen bir malignite olup, tanısal olarak mikroskop altında görülen çift çekirdekli anormal B hücreleri- Reed Sternberg (RS)- hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Buna karşın, Non-Hodgkin Lenfoma, olgun B,T ya da NK hücrelerden köken alabilen maligniteleri kapsar ve HL'dan, özellikle RS hücrelerinin yokluğu ile ayırt edilir.

2.2 Tarihçe

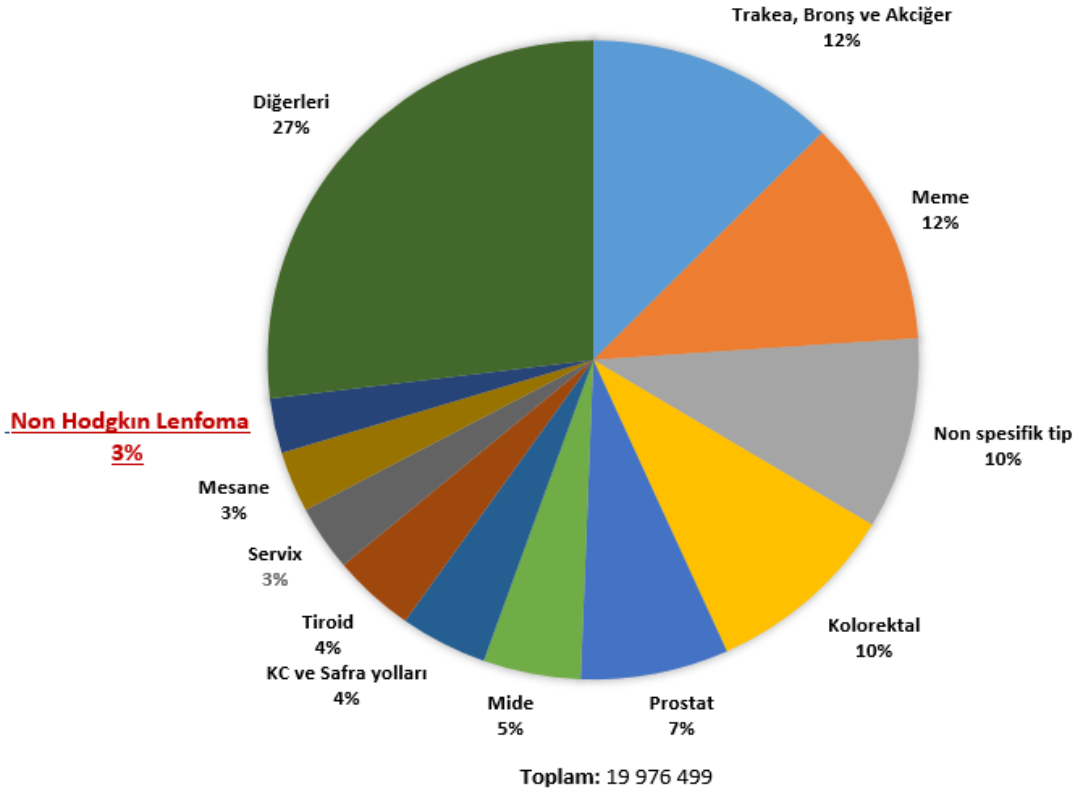
Lenfoma, ilk kez 1832 yılında İngiliz patoloğ Thomas Hodgkin tarafından, lenf bezlerinde anormal büyüme ile karakterize edilen bir durum olarak tanımlanmıştır. 1865 yılında İngiliz hekim Sir Samuel Wilks, bu hastalığı tanımlayan bilim insanının anısına bu tabloya "Hodgkin hastalığı" adını vermiştir (13–15). 1898 yılında Dorothy Reed Mendenhall ve 1902 yılında Carl Sternberg, lenf nodu örneklerinde bugün Hodgkin lenfomanın ayırt edici özelliği olarak bilinen Reed–Sternberg (RS) hücrelerini tanımlamışlardır (16) . 1958 yılında İrlandalı cerrah Denis Burkitt tarafından, Uganda'da çocuklarda mandibulada şekil bozukluğuna neden olan kitlelerin gözlemlenmesi ile Burkitt lenfoma (BL) tanımlanmıştır (17). 1956 yılında Henry Rappaport, tümör hücrelerinin morfolojik özelliklerine ve büyüme paternlerine göre lenfomaları "nodüler" veya "diffüz" şeklinde sınıflandırmayı önermiştir (18). 1966 da DBBHL (Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma) ilk kez histiositik veya undiferansiye gibi morfolojik terimlerle tanımlanmıştır (19)

Geçmişte farklı sınıflandırma sistemlerin klinik kullanımı, araştırma sonuçlarının karşılaştırılmasında zorluklara neden olmuştur. Bu nedenle lenfoma sınıflamasını

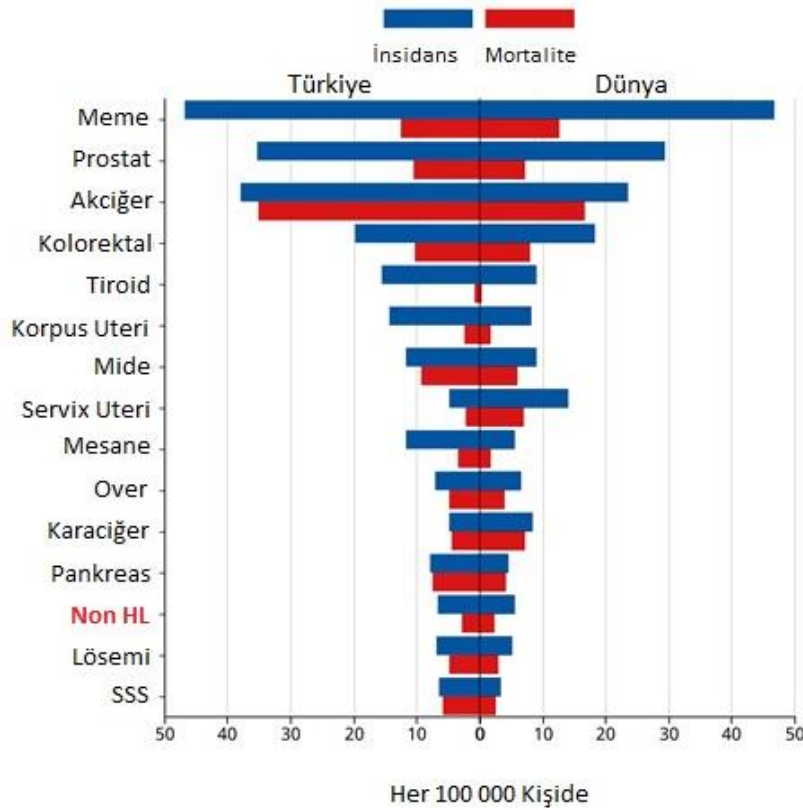
standartlaştırmak amacıyla Uluslararası Çalışma Grubu tarafından 1994 yılında lenfomalar; hücre kökeni (B, T veya NK), morfolojik özellikler, immünofenotip, genetik yapı ve klinik özellikler temel alınarak sınıflandırılmış ve bu yaklaşım "Revize Avrupa-Amerika Lenfoma (REAL)" sınıflaması olarak adlandırılmıştır (20). REAL sınıflamasının ardından, çeşitli sınıflama sistemleri geliştirilmiş olup, en güncel versiyon 2022 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayımlanan hematololenfoid tümörlerin sınıflaması (**WHO HAEM5**) 5. baskısıdır (1).

2.3 Epidemiyoloji

Dünya sağlık örgütünün yayınladığı 2022 sağlık istatistiklerine göre NHL Türkiye’de ve dünyada insidans açısından 10. sırada iken mortalite açısından 11. sıradadır (Şekil 1). Türkiye’de yıllık tahmini 6801 NHL vakası ve 3050 ölüm görülmektedir. NHL’ nın görülme yaşı daha çok dördüncü ve beşinci dekattır. Türkiye’de yapılan 4239 hastalık bir çalışmada NHL grubunun tüm lenfoma vakalarının %79.8’ini oluşturduğu, en sık rastlanan alt tipin diffüz büyük b-hücreli lenfoma (DBBHL) olduğu saptanmıştır(%30-58) (2). NHL hastalarının 5 yıllık ortalama sağkalımlarının %73 olduğu bildirilmiştir. 1976 yılında bu oranın %46 olduğu bildirilmiş olup, günümüzde tedavi yaklaşımlarında ve görüntüleme modalitelerinde kaydedilen ilerlemelerin, tedavi başarısında gözlenen anlamlı artışta başlıca belirleyici faktörler olduğu ifade edilmektedir (21).



Şekil 1. WHO Globocan 2022 Verilerine Göre Dünya Kanser İnsidansı



Şekil 2. Türkiye ve Dünya Kanser İnsidans-Mortalite Verileri
(Cancer TODAY | IARC - [https://gco.iarc.who.int/Data version: Globocan 2022 version 1.1](https://gco.iarc.who.int/Data%20version%3A%20Globocan%202022%20version%201.1))

2.4 Etyoloji

Lenfomaya için bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 1). NHL erkeklerde kadınlara oranla hafifçe artmış sıklıkta görülmektedir (22). Orta ve ileri yaşta daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır(23). Irk ile ilişkili en dikkat çekici farklılıklardan biri, ektranodal nazal tip NK/T hücreli lenfomanın özellikle Güney Asya ve Latin Amerika'nın belirli bölgelerinde daha yüksek sıklıkta görülmesidir. Bu artmış insidansa rağmen, günümüze kadar bu hastalığa özgü kalıtsal bir geçiş mekanizması net olarak tanımlanamamıştır. Otoimmün hastalıklar ve kronik inflamatuvar durumlar, bağışıklık sisteminin sürekli aktivasyonu yoluyla lenfomaya zemin hazırlayabilir. Bu durum, özellikle düzensiz B hücre klonlarının gelişimine ve lenfoma riskinde artışa katkı sağlamaktadır. Örneğin, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) gelişimi açısından artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, Sjögren sendromunun, özellikle mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT lenfoma) gelişimi açısından; çölyak hastalığının ise enteropatiyle ilişkili T hücreli lenfoma açısından belirgin bir risk faktörü olduğu bilinmektedir(24).

Tablo 1. Lenfoma Risk Faktörleri

1. Yaş	7. Radyasyon maruziyeti
2. Cinsiyet	8. Sitotoksik kemoterapi
3. Irk	9. Sigara
4. Aile öyküsü	10. Alkol
5. Otoimmün hastalıklar	11. D vit. eksikliği
6. İmmüsupresyon	12. Enfeksiyon

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu bulunan ya da solid organ transplantasyonu sonrası immünosupresif tedavi alan bireylerde bağışıklık baskılanmasına bağlı olarak HL ve NHL görülme sıklığı artmaktadır. Daha önce radyoterapi uygulanmış solid organ tümürlü hastalarda da NHL riski artmış bulunmuştur(25,26). Bununla birlikte, bazı enfeksiyöz ajanların belirli lenfoma türleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Lenfoma İle İlişkili Enfeksiyöz Ajanlar

Enfeksiyöz Ajan	Malignite
EBV	Burkitt Lenfoma Primer SSS DBBHL Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma Hodgkin Lenfoma
HTLV-1	Yetişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma
HIV	DBBHL Burkitt Lenfoma
Hepatit C Virüsü	Lenfoplazmasitik Lenfoma
Helikobakter pylori	Gastrik MALT Lenfoma
HHV-8	Multisentrik Castleman Hastalığı Primer Efüzyon Lenfoması

EBV: Epstein Barr Virus **HTLV-1:** Human T hücreli Lenfoma Virüs

HIV: Human İmmünyetmezlik Virüs **HHV-8:** Human Herpes Virüs

2.5 Sınıflandırma

İmmünoloji ve patoloji gibi temel bilim alanlarındaki gelişmelere paralel olarak, lenfoma sınıflandırma sistemlerinin sayısı ve çeşitliliğinde de önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu doğrultuda, mevcut sınıflama yaklaşımları zamanla gözden geçirilmiş ve kapsamlı biçimde güncellenmiştir. Sonuç olarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen sınıflandırma sistemi, lenfomaların morfolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özelliklerini temel alan kapsamlı bir yapıya kavuşturulmuş, böylece dünya genelinde kabul gören standart bir sınıflandırma sistemi haline gelmiştir (Tablo 3).

Çalışmamızdaki hasta grubunda büyük kısmını oluşturan Büyük B Hücreli Lenfoma (BBHL) tanılı hastalar en heterojen tümör gruplarından biridir. Klinik özellikleri, morfolojileri, immünofenotipleri, genetik değişiklikleri temelinde sınıflandırılan çeşitli alt tipleri içerir. BBHL sınıflandırması 2022 yılında WHO HAEM 5R ile bazı değişiklikler yapılarak güncellenmiştir (Tablo 4).

Tablo 3. Non-Hodgkin Lenfoma Sınıflaması (WHO-HAEM5)

B Hücreli Lenfomalar	T/NK Hücreli Lenfomalar
<i>-Prekürsör B hücreli Lösemi/Lenfoma</i>	<i>-Prekürsör T hücreli hücreli Lösemi/Lenfoma</i>
B Hücreli Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma	T Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
<i>-Matür B hücreli Lösemi/Lenfoma</i>	<i>-Matür T/NK hücreli Lösemi/Lenfoma</i>
Lenfoplazmatik Lösemi/Lenfoma	Primer Kutanöz T hücreli Lenfoma
Foliküler Lenfoma	İntestinal T/NK hücreli Lenfoma
Marjinal Zon Lenfoma	Hepatosplenik T hücreli Lenfoma
Mantle Hücreli Lenfoma	Anaplastik Büyük hücreli Lenfoma
Splenik B Hücreli Lenfoma	EBV pozitif T/NK hücreli Lenfoma
Büyük B hücreli Lenfoma	
Burkitt Lenfoma	
İndolent B Hücreli Lenfomaların Transformasyonları	
HHV8 ile ilişkili B hücreli lenfoid proliferasyonlar ve lenfomalar	

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) BBHL Sınıflaması Revize 4. Baskı ve 5. Baskı

WHO 4th Edition, 2016	WHO 5th Edition, 2022	Değişiklik
DBBHL, başka türlü sınıflandırılmayan (NOS)	Aynı	
T hücreleri/histiyositten zengin DBBHL	Aynı	
MYC ve BCL2 rearanjmanına sahip DBBHL / YGBHL	MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanına sahip Yüksek Gradeli B hücreli Lenfoma	Güncellendi
ALK-pozitif BBHL	Aynı	
IRF4 rearanjmanına sahip BBHL	Aynı	
11q aberasyonlarına sahip YGBHL	11q aberasyonlarına sahip Burkitt benzeri lenfoma	Yeni terminoloji
Lenfomatoid granülomatozis	Aynı	
EBV-pozitif DBBHL	EBV-pozitif DBBHL, başka türlü sınıflandırılmayan (NOS)	Terminoloji netleştirildi
Kronik inflamasyon ilişkili DBBHL	Aynı	
Fibrin ilişkili BBHL	Önceki sınıflamada yer almayan	Yeni tanımlama
Büyük B hücre lenfoma ilişkili sıvı yüklenmesi	Önceki sınıflamada yer almayan	Yeni tanımlama
Plasmoblastik lenfoma	Aynı	
İmmün izole bölgelerin primer BBHL (santral sinir sistemi, vitreoretina ve testis)	Önceki sınıflamada yer almayan	Yeni tanımlama
Primer kutanöz DBBHL	Aynı	
İntravasküler BBHL	Aynı	
Primer mediastinal BBHL	Aynı	
Mediastinal gri zon lenfoma	DBBHL ile klasik Hodgkin lenfoma arasında özellikler gösteren sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma	Güncellendi
Yüksek gradeli B hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan (NOS)	Aynı	
BBHL: Büyük B Hücreli Lenfoma, DBBHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, YGBHL: Yüksek Grade B Hücreli Lenfoma		

2.6 Klinik

En sık başvuru sebebi ağrısız lenfadenopatilerdir (3). Olguların yaklaşık %30'unda ateş, kilo kaybı ve gece terlemesinin olduğu sistemik B semptomları görülür (4). DBBHL'lar diğer NHL tiplerine göre daha sık ektranodal tutulum (yaklaşık %40) gösterirler (27). En sık ektranodal tutulum bölgesi gastrointestinal sistemdir (5). Gastrointestinal sistem dışında kemik iliğinde, santral sinir sisteminde, burun kavitesinde, paranasal sinüslerde, tiroid ve tükürük bezlerinde, deride, memede, karaciğer, adrenal bezler gibi birçok farklı organda karşımıza çıkabilir. Yaygın kemik iliği tutulumu sonucunda anemi, enfeksiyon, kanama diyatezi ile karşılaşılabilir. Mediastinal ya da intraabdominal kitleler oldukça büyüyebilir ve en büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan mediastinal kitleler (Bulky hastalığı) şeklinde görülebilir. Bu kitleler bası etkisi ile onkolojik acil durumlar olan superior vena kava sendromu veya epidural omurilik kompresyonu gibi tablolara neden olabilirler (28).

2.7 Tanı

Lenfoproliferatif hastalıkların tanısı detaylı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hastaların tedavi öncesi hem genel durumunun hem de hastalığın prognozunun belirlenmesi amacıyla Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (ECOG) performans skorlaması kullanılır (Tablo 5).

Tablo 5. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans Skalası

ECOG SKORU	HASTANIN DURUMU
ECOG 0:	Aktiviteleri kısıtlama olmaksızın yapabilir
ECOG 1:	Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlama var. Ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir (örn: ev, ofis işleri)
ECOG 2:	Kendi bakımını yapabilir, gündüz saatlerinin > %50 sini ayakta geçirir.
ECOG 3:	Kendi bakımını destekle yapabilir, gündüz saatlerinin > %50 sini yatakta geçirir.
ECOG 4:	Kendi bakımını yapamıyor. Sandalye veya yatağa bağımlı
ECOG 5:	Ölü

Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler lenfoma hastalarının tanısal değerlendirmesi ve prognozunun belirlenmesinde önemli biyobelirteçler içerir ve genellikle aşağıdaki testleri kapsamaktadır

2.7.1 Laboratuvar Testleri

Tam Kan Sayımı (CBC): CBC ve periferik yayma ile saptanan lökositoz, lenfopeni ve anemi, kemik iliği tutulumuna işaret edebilir ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (29).

Biyokimya Testleri: Yüksek dereceli lenfomalarda, tümör lizis sendromu gelişebilir. Bu durum; hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi ve böbrek fonksiyon bozuklukları ile karakterizedir ve biyokimyasal analizlerle tespit edilebilir.

Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri: Organ tutulumu olan olgularda karaciğer fonksiyon testleri (KFT) ya da böbrek fonksiyon testlerinde (BFT) anormallikler görülebilir.

Laktat Dehidrogenaz (LDH) ve Beta-2 Mikroglobulin (B2M): Her iki belirteç de tümör yükü ile ilişkilidir. Yüksek düzeyleri, ileri evre hastalığı ve kötü prognozu düşündürür (30).

C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): CRP seviyesinin yüksek olması, özellikle Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) gibi alt tiplerde gözlenebilen inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir.

Serolojik Testler: Hem etyolojik değerlendirme hem de tedavi öncesi enfeksiyon durumunu belirlemek amacıyla Hepatit B, Hepatit C, HIV ve EBV gibi enfeksiyöz ajanlara yönelik serolojik testlerin rutin olarak yapılması önerilmektedir.

2.7.2 Patoloji

Hastalık yönetiminde en kritik basamaklardan biri histopatolojik tanı basamağıdır. Lenf nodu değerlendirmesinde, ince iğne aspirasyon biyopsisi, moleküler ve genetik analizler için yeterli doku sağlamadığı gerekçesiyle önerilmemektedir (31). Bu nedenle, eksizyonel biyopsi tanı için tercih edilen yöntemdir (32). Eksizyonel biyopsinin mümkün olmadığı durumlarda ise core biyopsi, ince iğne aspirasyonuna göre daha uygun bir alternatiftir (31,33). Ayrıca tanı koymaya elverişli olmayan materyallerle karşılaşıldığında bu durum mutlaka insizyonel ya da eksizyonel biyopsi ile takip edilmelidir.

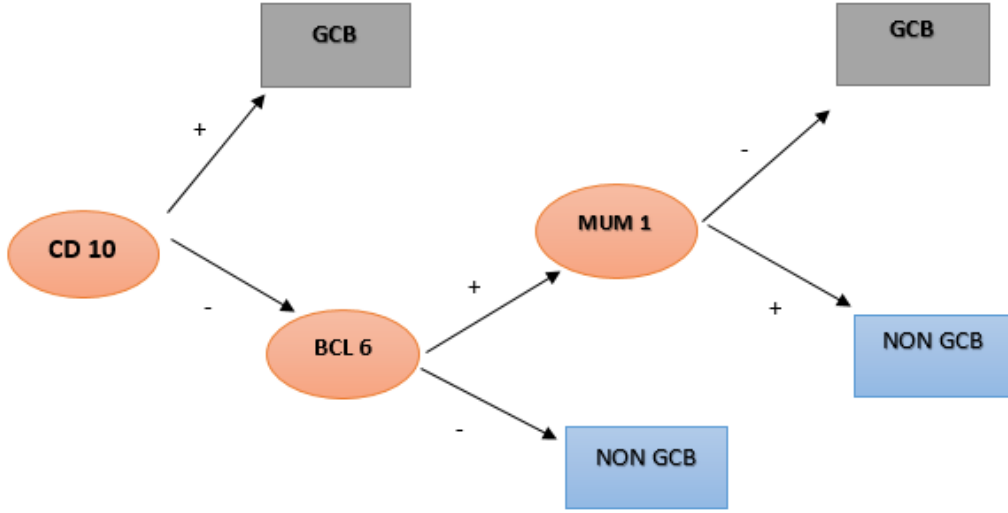
Patolojik tanı, morfoloji, immünohistokimya, moleküler (FISH) ve akım sitometrisi (flow) incelemeleriyle birlikte, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre yapılır (34). Biyopsi kalitesini artırmak için, hastalık aktivitesinin en yoğun olduğu lenf nodunun örneklenmesi önerilir. DSÖ sınıflamasında Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), temel olarak B-

hücreli ve T/NK-hücreli lenfomalar olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Bu alt tiplerin bütüncül tartışması bu tezin kapsamı dışında olması nedeni ile çalışmadaki hasta grubunun büyük kısmını oluşturan DBBHL'nın temel özelliklerine değinilmiştir.

DBBHL, B hücreli lenfomalar arasında en sık görülen alt tiptir. Moleküler düzeyde en yaygın kullanılan sınıflandırma olan Hans algoritması, CD10, BCL-6 ve MUM1 ekspresyonuna dayanır ve hastaları germinal merkez hücreli (GM) ve germinal merkez dışı (GMD) hücreli alt tiplere ayırır (35). Literatürde, GM alt tipinin GMD'ye kıyasla daha iyi sağkalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 3).

Ayrıca, C-MYC mutasyonu ile birlikte BCL-2 veya BCL-6 genlerinde yeniden düzenlenme (rearrangement) saptanması durumunda double-hit lenfoma; üç genin birlikte etkilenmesi halinde ise triple-hit lenfoma olarak sınıflandırma yapılır (36,37). İmmünohistokimyasal olarak MYC ve BCL-2 ve/veya BCL-6 proteinlerinin birlikte aşırı ekspresyonu, sırasıyla double ekspresyon lenfoma ve triple ekspresyon lenfoma olarak tanımlanır. Bu alt tiplerde, özellikle kemik iliği ve diğer ektranodal bölgelerde tutulum riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (38,39).

Son olarak, miR-221, miR-22, miR-93, miR-331 ve miR-491 gibi mikroRNA biyobelirteçlerinin, tedaviye dirençli ve agresif seyirli lenfomaların ayırt edilmesinde potansiyel taşıdığı öne sürülmektedir (40). Ayrıca, ileri nesil sekanslama (Next-Generation Sequencing, NGS) tekniklerinin, immünoterapiye yanıtın öngörülmesinde prognostik değer sağlayabileceği düşünülmektedir (41).



Şekil 3. Hans Algoritması (GCB: Germinal Merkez Hücreli)

2.8 Evreleme

Lenfoma olgularında tanı sonrasında, uygun tedavi yönteminin belirlenebilmesi için evreleme ve risk değerlendirmesi önemli basamaklar arasında yer almaktadır. Ann Arbor evreleme sistemi, 1971 yılında öncelikle Hodgkin lenfoma (HL) için geliştirilmiş daha sonra Non-Hodgkin lenfoma (NHL) hastalarına da uyarlanmıştır(42) . Bu sistem, lenf nodu gruplarının tutulum sayısına ve lokalizasyonuna dayalı bir evreleme yaklaşımı sunmaktadır.

Lugano sınıflaması ise Ann Arbor evreleme sisteminin pozitif emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) görüntüleme tekniği ile birleştirilerek modifiye edilmiş formudur. Bu yöntem sayesinde yalnızca anatomik yayılım değil, aynı zamanda metabolik aktivite de değerlendirilebilmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Modifiye Edilmiş Ann-Arbor Sınıflaması (Lugano Sınıflaması)

Evre	Tutulum	Extranodal tutulum
Erken Evre	1 Tek lenf nodu veya komşu lenf nodu grubu	Lenf nodu tutulumu olmadan tek extranodal lezyon
	2 Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf nodu grubu	Evre 1 veya 2 lenf nodu tutulumu + sınırlı extranodal tutulum
İleri Evre	3 Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu veya Diyafram üstü lenf nodu tutulumuna eşlik eden dalak tutulumu	Uygulanamaz
	4 Komşu olmayan ekstralenfatik tutulum	Uygulanamaz

Bulky kitle: Büyük çapı 10 cm nin üzerinde olan ya da ön/arka akciğer grafisinde en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle . Evre 2 de bulky kitle var ise histolojik ve prognostik risk faktörleri değerlendirilerek erken-ileri evre hastalık kararı verilir.

*Tonsiller, waldeyer halkası, timus ve dalak lenfatik sisteme dahildir. Ekstralenfatik tutulum olarak değerlendirilmez.

Evreleme amacıyla literatürde önerilen en duyarlı yöntem F-18 FDG PET/BT'dir (6,7).

F-18 FDG glukozun moleküler yapısında ikinci karbon atomundaki hidroksil grubunun yerine, fiziksel yarı ömrü 110 dakika olan Flor-18 in bağlanmasıyla oluşturulan bir radyofarmasötik ajandır (43). FDG, glukoz ile aynı metabolik yolları takip ederek GLUT 1-5 taşıyıcıları aracılığıyla hücre içine alınır ve burada heksokinaz enzimi tarafından fosforile edilerek 2-deoksiglukoz-6-fosfata dönüşür. Ancak 2-deoksiglukoz-6-fosfat molekülü, C-2 pozisyonunda oksijen atomu bulunmadığı için glikoz-6-fosfat gibi fruktoz-6-fosfata izomerize olamaz ve dolayısıyla katabolize edilemez. Bu molekül hücre dışına difüze olamadığından ve defosforilasyon reaksiyonu oldukça yavaş gerçekleştiğinden hücre içinde birikir. Bu birikim hücresel glikoz kullanım oranı ile doğru orantılıdır (44). 1920'li yılların başında Otto Warburg ve çalışma arkadaşları, kanser hücrelerinin oksijen mevcudiyetinden bağımsız olarak normal hücrelere kıyasla artmış düzeyde glikoliz gerçekleştirdiğini göstermiştir; bu bulgu günümüzde Warburg etkisi olarak adlandırılmaktadır(45). PET/BT'yi diğer görüntüleme yöntemlerine üstün kılan temel özellik, bu mekanizmalar sayesinde tümöre bağlı dokuların metabolik aktivitesini doğrudan görüntüleyebilmesidir.

PET/BT'nin bulunmadığı merkezlerde ise, evreleme amacıyla kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılması önerilmektedir (46). Evreleme sürecinde, hastalığın kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesinde PET/BT'nin, iliak kanattan yapılan standart kemik iliği

biyopsisine kıyasla daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (47,48).

2.9 Prognoz

Non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanılı hastaların önemli bir kısmı kemoterapi rejimlerine iyi yanıt verirken, çalışmamızı oluşturan özellikle yüksek dereceli olgular, tedaviye yanıtızsızlık ve hastalık progresyonu nedeniyle ölebilmektedir (49). Evreleme, hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi sağlasa da, uzun dönem prognozla ilgili öngöründe bulunmak için tek başına yeterli değildir. Yaş, eşlik eden komorbiditeler ve performans durumu gibi birçok klinik parametrenin hastalık prognozunu etkilediği bilinmektedir (50). Bu nedenle, hastalığın uzun dönem takibinde daha doğru bir öngörü sağlamak amacıyla Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (51). IPI modeli; hastanın yaşı, Ann Arbor evresi, ECOG performans skoru ve ektranodal tutulum varlığı gibi faktörleri içermektedir (Tablo 7).

Tablo 7. Uluslararası Prognostik Index (IPI) Skorlaması

Prognostik Faktörler (Her biri için 1 puan)	
<i>Yaş > 60</i>	
<i>Serum LDH yüksekliği</i>	
<i>ECOG 2 ve üzeri performans skoru</i>	
<i>İleri evre (Evre 3-4)</i>	
<i>>1 Ektranodal tutulum</i>	
IPI	R-IPI
0-1 Puan, Düşük risk	0 Puan, Düşük risk
2 Puan, Düşük-Orta risk	1-2 Puan, Orta risk
3 Puan, Orta-Yüksek risk	≥3 Puan, Yüksek risk
4-5 Puan, Yüksek risk	

Standart kemoterapi protokollerine rituksimab eklenmesiyle CD20 pozitif tümöre sahip hastalarda genel sağkalım oranlarında belirgin iyileşmeler sağlanmıştır (52).

Bari A. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sadece kemoterapi alan 560 hastanın olduğu grupta IPI skorunun gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı ayırım sağladığı görülmüş ancak kemoterapi ve rituksimab alan 271 hastalık grupta IPI skorunun düşük ve düşük-orta risk grubu arasında iyi bir ayırım sağlayamadığı, sağ kalım eğrilerinin bu gruplarda üst üste bindiği izlenmiştir(53).

Bu gelişmeler ışığında, agresif alt tip NHL hastaları için IPI skorlamasının revize edilmesi önerilmiş ve böylece Revize Uluslararası Prognostik İndeks (R-IPI) oluşturulmuştur (54). Sonrasında yapılan çalışmalar da R-IPI skorlamasının, klasik IPI sistemine göre daha üstün öngörü gücüne sahip olduğunu doğrulamıştır (53,55,56) (Tablo 8)

Tablo 8. IPI ve R-IPI Arasındaki Sağkalım Verileri Farkı

	Risk Grubu	4 Yıllık Tahmini Sağkalım (%)	4 Yıllık Tahmini Progresyonsuz Sağkalım(%)
IPI	Düşük Risk (0-1)	82	85
	Düşük-Orta Risk (2)	81	80
	Orta-Yüksek Risk (3)	49	57
	Yüksek Risk(4-5)	59	51
R-IPI	Düşük Risk (0)	94	94
	Orta Risk (1-2)	79	80
	Yüksek Risk (3-5)	55	53

Buna ek olarak, Zhou ve arkadaşları tarafından, 1650 hastalık Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) verileri kullanılarak NCCN-IPI skora sistemi geliştirilmiştir (57). Bu skora, hastaları IPI sistemine benzer şekilde dört risk grubuna ayırmakla birlikte; yaşı daha ayrıntılı şekilde 40 yaş ve altı, 41-60 yaş arası, 61-75 yaş arası ve 75 yaş üstü olmak üzere alt gruplara bölmektedir. Yaş en fazla 3 puan üzerinden skorlanırken; LDH düzeyi de normalin 3 katına kadar ve 3 katından fazla artış göstermesine göre 2 puanlık farklı bir kodlama ile değerlendirilmiştir.

2.10 Tedavi

Günümüzde diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tedavisinde standart yaklaşımı R-CHOP veya benzeri kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır. CHOP kombinasyonuna rituksimab eklenmesiyle birlikte bu hastalık grubunda genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) oranlarında belirgin iyileşme sağlanmıştır (58). CHOP rejimi (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) 40 yılı aşkın süredir klinik uygulamada yer almakta olup, rituksimab ise 2006 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından DBBHL hastalarında CHOP rejimi ile kombinasyon halinde birinci basamak tedavi olarak onaylanmıştır.

Ritüksimabın tedaviye eklenmesiyle (R-CHOP), hastalarda %50-70 oranında tam yanıt (CR) elde edilmiş ve sağkalım sürelerinde anlamlı uzamalar bildirilmiştir (58–60). Ritüksimab, 2B8 bölgesi üzerinde insan κ -hafif zinciri ve γ 1-ağır zincir sabit bölgelerinin birleştirilmesiyle oluşturulan kimerik bir fare/insan monoklonal antikordur (61). CD20 antijeninin Fc bölgesine bağlanarak monosit/makrofaj, granülosit/nötrofil ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivasyonunu sağlar; böylece kompleman aracılıklı lizis ve antikor bağımlı hücresel sitotoksikite mekanizmalarıyla apoptozisi indükler (62). Son yıllarda, aktive B hücresi (ABC) benzeri DBBHL alt tipine sahip hastalarda sonuçları iyileştirmek amacıyla R-CHOP rejimine bortezomib, lenalidomid ve ibrutinib gibi hedefe yönelik yeni ajanların eklenmesiyle birçok randomize klinik çalışma yürütülmüş ve halen devam eden yeni araştırmalar da bulunmaktadır (63–65).

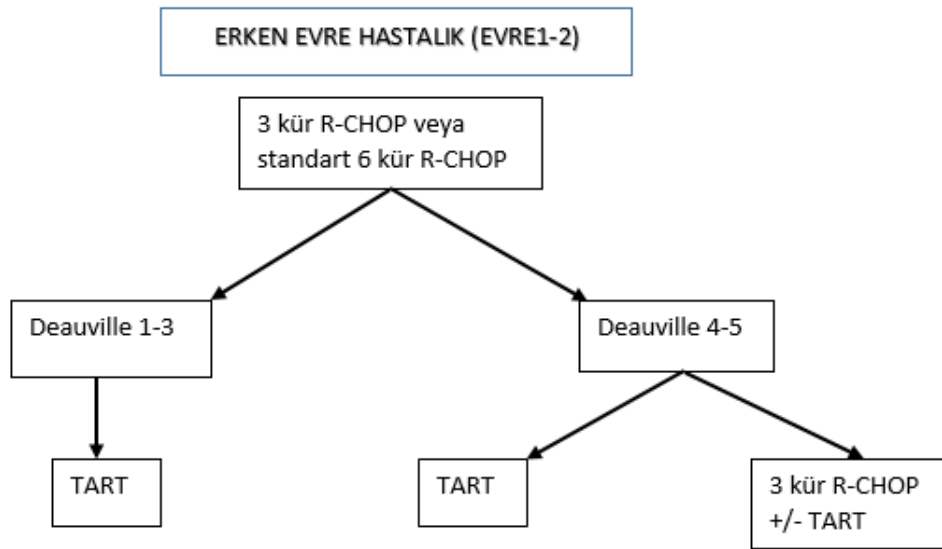
2.10.1 Genel Öneriler

Yüksek tümör yüküne sahip, ileri yaşta olan veya performans skoru düşük hastalarda, tedaviye başlamadan önce metilprednizolon ve vinkristin içeren bir ön faz tedavisi uygulanmalı, ardından hastaların performans durumu yeniden değerlendirilmelidir. Ayrıca, tümör lizis sendromunu önlemek amacıyla gerekli koruyucu tedbirler alınmalıdır (66). Küratif tedavi sürecinde oluşabilecek febril nötropeni ataklarının önlenmesi için granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımına başvurulabilir. Performansı iyi olan ve yetmiş yaşın altındaki hastalarda tam doz kemoterapi uygulanması önerilmektedir. Performansı düşük ya da yetmiş yaş üzerindeki olan hastalarda ise, R-CHOP rejiminde rituksimab dozu sabit tutulmak kaydıyla diğer kemoterapi ajanlarının %70 oranında doz modifikasyonu yapılması önerilmektedir (67). Seksen yaş ve üzerindeki hastalarda ise, tedavi için R-mini-CHOP protokolünün uygulanması önerilmektedir (68).

2.10.2 Erken Evre (Evre 1-2) Hastalığın Tedavisi:

Erken evre hastalıkta tedavi seçenekleri arasında; 3 kür rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizolon (R-CHOP) kombinasyonu sonrası tutulum gösteren alana uygulanan radyoterapi (RT) veya 6-8 kür R-CHOP tedavisi yer almakta olup, her iki yaklaşımın etkinliğinin eşdeğer olduğu gösterilmiştir (69). Tedavi seçimi, hastanın genel durumu ve RT alanının yan etkiler açısından taşıdığı riskler dikkate alınarak yapılmalıdır. Performansı iyi olan ve RT'nin riskli olduğu düşünülen hastalarda 6 kür R-CHOP tedavisi tercih edilebilir (Şekil 4).

Poeschel ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği FLYER çalışmasında, IPI skoru 0 olan ve erken evrede (Evre 1-2) tanı alan hastalarda 4 kür R-CHOP + 2 kür tek başına rituksimab uygulamasının 6 kür R-CHOP tedavisi ile eşdeğer etkinlik sağladığı gösterilmiştir (70). Eğer kitlesel (bulky) hastalık saptanırsa, hastalık erken evrede olsa dahi tedavi ileri evre protokolü ile sürdürülmelidir (71).

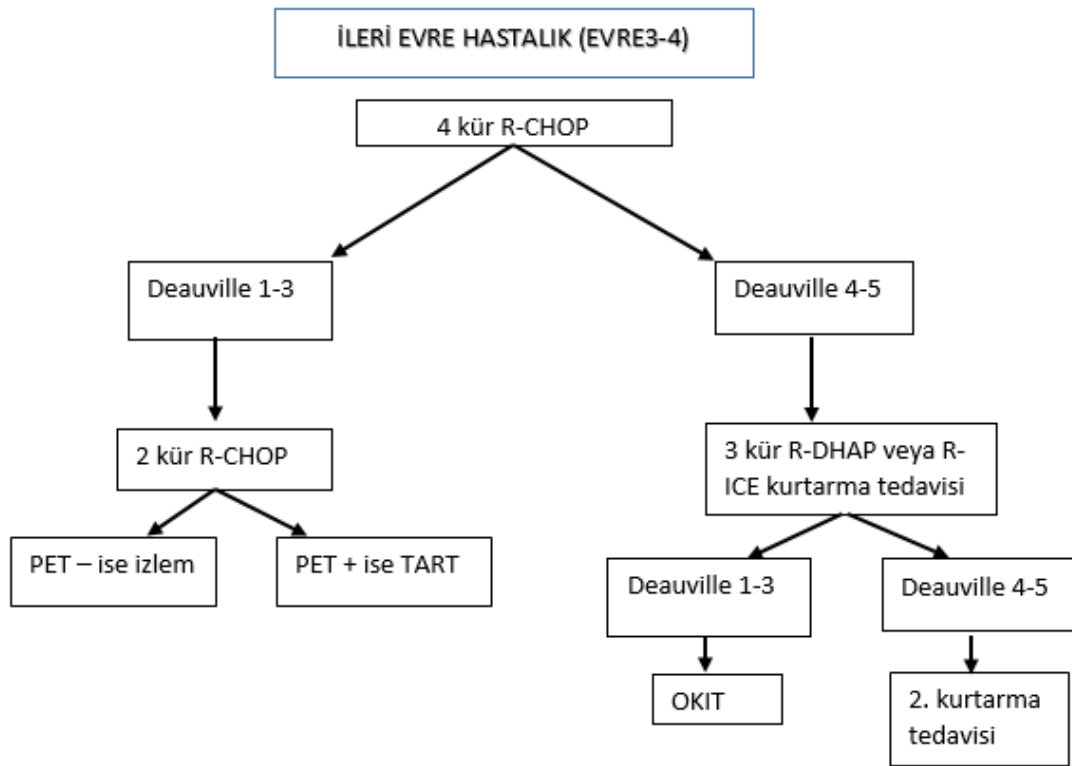


Şekil 4. Erken Evre DBBHL' da Tedavi Yaklaşımı

2.10.3 İleri Evre (Evre 3-4) Hastalığın Tedavisi:

İleri evre hastalarda R-CHOP tedavisi 3 haftada bir olacak şekilde 6-8 kür halinde uygulanmaktadır. 4 kür sonunda tam yanıt (Deauville skoru 1-3) gözlenirse, tedavi 6 küre tamamlanır. Tedavi sonu PET-BT görüntülemesinde pozitif sonuç alınması veya başlangıçtaki

kitlenin tedavi sonrasında 2 cm'den büyük olması durumunda ise tutulum alanına radyoterapi (TART) uygulanması önerilmektedir. 4 kür sonunda kısmi yanıt (Deauville 4-5) gösteren hastalarda tedavi sekiz küre kadar uzatılır. Ara tedavi değerlendirmesinde PET/BT sonuçlarına göre yanıtı olmayan hastalar ikinci basamak tedaviye alınır (Şekil 5). Bu hastalarda üç kürlük bir kurtarma tedavisi olan R-ICE (rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid) uygulanması ve ardından kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi yapılmasının, olumsuz prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir (72).



Şekil 5. İleri Evre DBBHL da Tedavi Yaklaşımı

2.10.4 Nüks veya Refrakter Hastalığın Yönetimi

R-CHOP tedavisi gören diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarının yaklaşık %10-15 inde primer refrakter hastalık gelişmektedir. Bu durum standart ilk tedaviye tam yanıt alınamaması ya da tedavinin bitiminden kısa bir süre sonra – genellikle 3 ila 6 ay içinde – hastalığın yeniden ortaya çıkması şeklinde tanımlanır. Primer refrakter hastalığı olan bireylerde

ortanca sağkalım süresi 5.1 aydır ve bu grupta uygulanan kurtarma tedavilerinin yanıt oranı %20 ile sınırlı kalmaktadır (73). İlk tedaviye yanıt veren hastalarda ise takip eden 5 yıl içinde hastalığın yeniden nüksetme oranı yaklaşık %30'dur. Ancak ilk iki yıl boyunca nüks görülmeyen hastalarda bu oran sonraki 5 yıl için %8'e kadar düşmekte, bu da genel toplumla benzer bir yaşam beklentisine ulaşma olasılığına işaret etmektedir (74).

Nüks eden ya da tedaviye dirençli hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve ardından uygulanan otolog kök hücre nakli (OKİT) en etkili tedavi yaklaşımıdır. Randomize çalışmalarda, çeşitli kurtarma protokollerinin benzer etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Bu protokoller arasında deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin içeren R-DHAP; rituksimab, ifosfamid, karboplatin ve etoposid içeren R-ICE; ve rituksimab, gemsitabin, deksametazon ve sisplatin içeren R-GDP yer almaktadır. Rejim tercihi genellikle klinik duruma ve ilaca bağlı yan etki profiline göre belirlenir. Hastaların yaklaşık %50'si ilk kurtarma tedavisine olumlu yanıt verirken, bu grubun %25 ila %35'i OKİT uygulamasına geçebilmektedir (75,76). Transplantasyon için uygun olmayan hastalarda ise rituksimab, gemsitabin ve oksaliplatin kombinasyonundan oluşan R-GemOx rejimi sıklıkla palyatif amaçla tercih edilmektedir (77). Buna ek olarak, kimerik antijen reseptörlü (CAR) T hücre tedavisi gibi yeni tedavi seçenekleri, geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında hem hastalığın kontrolünde hem de sağkalım süresinde belirgin avantajlar sunmaktadır (78).

2.10.5 CAR-T(Kimerik Antijen Reseptörü) Hücre Tedavisi

Genetik olarak modifiye edilmiş hücresel bir tedavi olan CAR T-hücre tedavisi, nüks ya da tedaviye dirençli diffüz büyük B hücreli lenfomanın (DBBHL) yönetiminde önemli bir basamak olmuştur. Bu tedavi yaklaşımları CD19 antijenini hedefleyen otolog T hücrelerini kullanmaktadır. Güncel randomize çalışmalar, otolog kök hücre nakli yerine CAR T-hücre tedavisinin uygulanabilirliğini değerlendirmektedir (78).

Bu bağlamda yürütülen klinik çalışmalarda; axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel ve lisocabtagene maraleucel tedavileri, nüks veya refrakter agresif B hücreli lenfoma hastalarında sırasıyla %58, %40 ve %53 oranlarında tam yanıt elde edilmiştir(79–82). CAR T-hücre tedavileri, daha önce en az iki basamak sistemik tedavi almış, hastalığı nüks etmiş veya tedaviye dirençli olan agresif B hücreli lenfoma hastaları için ruhsatlandırılmıştır. Bununla birlikte, CAR T-hücre tedavisinin uygulanması; sitokin salınım sendromu, nörolojik toksisite gibi ciddi yan etkiler ve yüksek maliyet gibi faktörler nedeniyle bazı sınırlamalar içermektedir (83).

2.11 Tedaviye Yanıt Değerlendirme

PET/BT, hibrit sistem teknolojilerindeki gelişmelerle birlikte, FDG tutulumu gösteren lenfomalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tercih edilen yöntem olmuştur (84–86). Bu gelişme, PET/BT görüntüleme sonuçlarının yorumlanmasında standardizasyon ihtiyacını da beraberinde getirmiştir. Bu doğrultuda, 2009 yılında Fransa'nın Deauville kentinde düzenlenen bir toplantıda, FDG-PET/BT'de lezyonlardaki FDG tutulumunun, karaciğer ve mediasten kan havuzu ile görsel karşılaştırmasına dayalı bir skorlama sistemi önerilmiştir (87). Toplantının yapıldığı şehirden adını alan bu skorlama sistemi (Deauville skoru), günümüzde hâlâ geçerliliğini koruyarak kullanılmaktadır (Tablo 9).

Deauville skor 1-3 lezyonları tedaviye tam yanıt olarak değerlendirilirken, Deauville skor 4-5 lezyonları iPET (İnterim PET) aşamasında başlangıca göre tutulum düzeylerinde azalma var ise parsiyel yanıt, eotPET (End of Treatment PET) aşamasında rezidüel hastalık olarak kabul edilmektedir (88). Bu skorlama sistemi esas olarak tedavi sonundaki PET yanıtını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Ara değerlendirme (iPET) ile yanıt belirlenmesinin ise yalnızca klinik araştırmalar kapsamında yapılması önerilmektedir (89).

Tablo 9. Deauville Skorlaması

Skor 1	Lezyonda FDG tutulumu yok.
Skor 2	FDG tutulumu mediasten kan havuzuna eşit veya daha düşük
Skor 3	FDG tutulumu mediasten kan havuzundan yüksek karaciğerden düşük
Skor 4	FDG tutulumu karaciğerden ılımlı yüksek
Skor 5	FDG tutulumu karaciğerden belirgin yüksek veya yeni lezyon
Skor X	Lenfoma ile ilişkili olmayan yeni FDG tutulum alanı

PET/BT, 2007 yılından itibaren tedavi yanıt değerlendirmelerinde rutin olarak önerilmeye başlanmıştır. Ancak bu süreçte yalnızca görsel değerlendirme ile sınırlı kalınması, anatomik detay bilgisinin eksikliği ve gözlemciler arası uyumsuzlukların sık görülmesi çeşitli sorunlara yol açmıştır. Bu nedenlerle 2014 yılında Deauville skorlamasını temel alan ve PET/BT ile tedavi yanıtının daha sistematik bir şekilde değerlendirilmesini amaçlayan Lugano tedavi yanıt kriterleri geliştirilmiştir (90) (Tablo 10).

Tablo 10. Tedavi Yanıt Değerlendirme Kriterleri (Lugano Kriterleri)

	PET/BT	BT
Tam Yanıt	iPET veya eotPET te DS1,2 ya da 3 aktivite tutulumu	Lenf nodunun uzun çapının ≤ 1.5 cm olması ve ekstralenfatik tutulum olmaması
Parsiyel Yanıt	iPET veya eotPET te başlangıca göre tutulumu azalmış DS4 ya da 5 aktivite tutulumu	En büyük 6 lezyonun toplam çaplar çarpımında $> \% 50$ azalma olması, Dalak boyutunun $> \% 50$ küçülmesi
Stabil Hastalık	Başlangıç PET/BT ye göre FDG tutulumunda belirgin değişiklik olmayan DS 4-5 lezyonlar	En büyük 6 lezyonun toplam çaplar çarpımında $< \% 50$ azalma olması
Progresif Hastalık	Başlangıç PET/BT ye göre FDG tutulumunda artış olan DS 4-5 lezyonlar veya yeni gelişmiş lezyon olması	En az bir kriter karşılanmalı: -Toplam çaplar çarpımında $> \% 50$ artış olması -Lenf nodunun uzun çapının $> 1,5$ cm olması -Uzun veya kısa çapta artış (≤ 2 cm lezyonlar için en az 0,5 cm; > 2 cm lezyonlar için en az 1 cm artış) -Dalak boyutunda bazal boyut büyümesine göre $> \% 50$ artış olması - Yeni lenf nodu (> 1.5 cm) gelişmesi veya yeni ektranodal alan ($> 1,0$ cm) izlenmesi

iPET: İnterim PET (Ara değerlendirme), eotPET: Tedavi sonu PET, DS: Deauville Skor

Lugano tedavi yanıt kriterleri, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde lezyonların iki boyutlu çaplarının çarpımı esas alınarak hesaplama yapılmasını önermektedir (91). Ancak bu yaklaşım, 2009 yılında tanımlanan ve konvansiyonel radyolojik görüntülemelere dayalı yanıt değerlendirme sistemi olan RECIST kriterlerinin PET/BT görüntülemesine uyarlanmış hali olan solid tümörlerde PET yanıt kriterleri (PERCIST) ile tam olarak uyumlu değildir (92,93). Bu uyumsuzluğu gidermek amacıyla, 2017 yılında solid tümörlerde kullanılan kriterlerin PET/BT görüntüleme ve lenfoma bağlamında uyarlanmış versiyonu olan lenfomalarda yanıt değerlendirme kriterleri (RECIL) yayımlanmıştır (94). RECIL kriterlerinin oluşturulması sürecinde yürütülen çok merkezli bir çalışmada, lezyonlara ait iki boyutlu çap çarpımı yerine sadece tek boyutta uzun çap ölçümü yapılmasının ve altı hedef lezyon yerine yalnızca üç lezyon üzerinden ölçüm yapılmasının, benzer doğrulukta sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Tablo 11). RECIL kriterlerinde yeni bir tedavi yanıt grubu tanımlanmıştır (minör yanıt grubu) ve bu hasta

grubuna ait sağkalım verilerinin değerlendirilmesi için klinik araştırmalar yapılması önerilmiştir (94).

Tablo 11. Tedavi Yanıt Kriterleri (RECIL-Response Evaluation Criteria in Lymphoma)

Tam Yanıt	Tüm hedef lezyonların kaybolması ve lenf nodlarının uzun aksı <10 mm olması FDG-PET de DS1-3 lezyonlar Kemik iliği tutulumu olmaması Yeni lezyon olmaması
Parsiyel Yanıt	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında $\geq\%30$ küçülme olup tam yanıt kriterlerinin karşılanmaması FDG-PET pozitif (Deauville :4-5) Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Minör Yanıt	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında $\geq\%10$ küçülme (< $\%30$) Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Stabil Hastalık	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında < $\%10$ küçülme veya $\leq\%20$ büyüme Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Progresif Hastalık	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında $>\%20$ büyüme Tedavi sonrası <15 mm ölçülen küçük lenf nodlarında en az 5 mm boyut artışı ve uzun çapın 15 mm'yi geçmesi Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olması

Yapılan çalışmalarda kemoterapiye immunoterapi ajanlarının eklenmesiyle birlikte standart yanıt kriterlerinin yetersiz kalabileceği vurgulanmıştır. Bu ajanlar, tedavi sırasında klinik fayda sağlanmasına rağmen progresif hastalık izlenimi verebilecek psödoprogresyon veya FLARE fenomeni durumlarına yol açabilmektedir. Bu tür bulguların yanlışlıkla progresif hastalık olarak yorumlanması, hastaların potansiyel olarak fayda sağlayabilecekleri tedaviden erken çıkarılmalarına neden olabilir. Bundan dolayı immunoterapi alan hastalarda tedavi yanıtlarını daha doğru değerlendirmek amacıyla LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) kriterleri belirlenmiştir (Tablo 12). Bu kapsamda, net olarak progresyon mu yoksa tedaviye bağlı geçici bir yanıt mı olduğu belirlenemeyen lezyonlar

için indeterminate response (belirsiz yanıt) terimi önerilmiştir. Tam yanıt ve parsiyel yanıt kriterleri Lugano sınıflamasında olduğu gibi kalmıştır. Belirsiz yanıt grubuna giren lezyonların biyopsi veya 12 hafta içerisinde yeniden görüntüleme ile doğrulanana kadar progresif hastalık olarak kabul edilmemesi gerektiği belirtilmiştir (95).

Tablo 12. LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) Kriterleri	
Tam Yanıt	Lugano kriterleri ile aynı
Parsiyel Yanıt	Lugano kriterleri ile aynı
Belirsiz Yanıt	BY 1: Tedavinin ilk 12 haftasında herhangi bir zamanda klinik bozulma olmadan toplam tümör yükünde \geq %50 artış BY 2: Toplam tümör yükünde $<$ %50 artış ve yeni lezyon görülmesi BY 3: Bir veya daha fazla lezyonda lezyon sayısı ve boyutunda değişiklik olmaksızın FDG tutulumu artışı

Deauville skorlama sistemi temel alınarak geliştirilen Lugano ve RECIL kriterleri, hastaların prognozu hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışmada DBBHL hastalarında yapılan iPET görüntülemesinin prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir (96–98). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda iPET rehberliğinde yapılan tedavi planlamasının, standart R-CHOP tedavisine göre daha üstün sonuçlar sağlamadığı bildirilmiştir. Özellikle iPET pozitif hastalarda tedavi yoğunluğunun artırılması ve Burkitt protokolüne geçişin, sağkalımı anlamlı şekilde iyileştirmediği belirtilmiştir (99). Bu nedenlerle kantitatif verilere dayanan ve daha dinamik değişkenlerle tanımlanan yeni tedavi yanıt kriterleri geliştirilmiştir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) grubunda başlangıç PET ile iPET görüntülemesindeki en yüksek standardize tutulum değeri (SUVmax) üzerinden hesaplanan Δ SUVmax kriterinin, hastalığın prognozunu öngörme açısından daha yüksek prediktif değere sahip olduğu öne sürülmüştür. Buna göre, 2 kür kemoterapi sonrası Δ SUVmax değeri % 66 ve üzerinde ise, bu durum yeterli tedavi yanıtı olarak kabul edilmektedir (100). 2011 yılında gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise, 4 kür kemoimmunoterapi sonrası yapılan PET/BT'ye dayalı olarak hesaplanan Δ SUVmax için eşik değerin %70 olduğu bildirilmiştir (101). Günümüzde başlangıç PET görüntülemeleri üzerinden hesaplanan toplam metabolik tümör volümü (TMTV), semikantitatif bir prognostik parametre olarak değerlendirilmektedir (102–105).

2.12 Takip ve Sağkalım

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) programı verilerine göre 2015-2021 yılları arasındaki NHL vakalarında 5 yıllık sağkalım %74.2 bulunmuştur (106). DBBHL vakalarında bu oran % 64,8 bulunmuştur (107). 5 yıl içinde hastalığın yeniden nüksetme oranı yaklaşık % 30'dur. Ancak ilk iki yıl remisyonda olan hastalarda oran sonraki 5 yıl için % 8'e kadar düşmektedir (74).

Takip kapsamı ve sıklığı, özellikle lenfomanın histolojik alt tipine bağlı olmakla birlikte; öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar testlerini kapsamalıdır. Çoğu hastalık nüksü ilk 2 yıl içinde gerçekleşmektedir bu yüzden hastaların ilk iki yıl 3-6 ayda bir, 3. yıla kadar her 6-12 ayda bir, daha sonra yılda bir takip edilmeleri önerilmektedir. 5 yıldan fazla remisyonda kalınması halinde takip aralığı uzatılmalıdır (108). Son olarak, PET/BT her ne kadar tanı, tedavi yanıtı değerlendirme ve tedavi sonu dönemlerinde en gelişmiş ve en duyarlı görüntüleme yöntemi olsa da, klinik belirti olmadan rutin nüks taraması amacıyla kullanılması önerilmemektedir (109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Türü, Yeri ve Kapsamı

Araştırma retrospektif, tek merkezli bir çalışma olup Mayıs 2020-Ekim 2024 tarih aralığında Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğinde evreleme amaçlı PET-BT görüntülemesi yapılan lenfoma tanılı hastalardan oluşmaktadır.

3.2 Araştırmanın Etik Kurul Onayı

2024-45 protokol kodu ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda değerlendirilen çalışma 23.12.2024 tarihli E-96317027-514.10-263007541 sayılı karar ile onaylanmıştır (Ek 1).

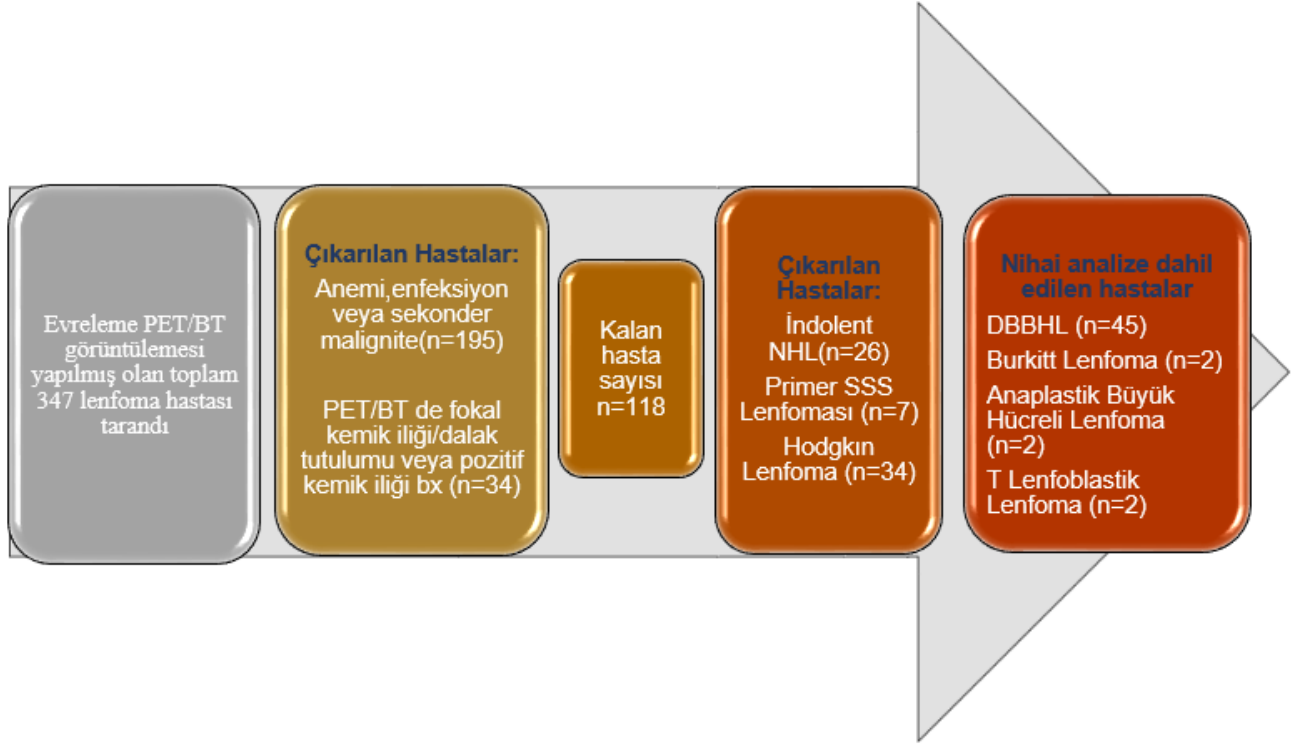
3.3 Hasta Seçimi ve Araştırma Protokolü

Araştırma için 2020 ve 2024 yılları arasında Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğinde evreleme PET görüntülemesi yapılan 347 yeni tanı lenfoma hastası tarandı. Evreleme PET-BT ile eş zamanlı hematolojik tetkiklerinden ve klinik öyküsünden anemisi, enfeksiyonu ve sekonder malignitesi olan 195 hasta çalışmadan çıkarıldı. Takibinde FDG PET de kemik iliğinde veya dalakta fokal aktivite tutulumu olan veyahut kemik iliği tutulumu kemik iliği biyopsisi ile doğrulanmış olan 34 hasta çalışmadan çıkarıldı. 58 hasta agresif NHL (Non Hodgkin lenfoma), 26 hasta indolent NHL lenfoma grubuna alındı. Hodgkin lenfoma (HL) grubunda ise 34 hasta bulunmaktaydı. HL grubundaki hastaların takibinde sadece 1'inde ölüm 2'sinde progresyon görülmesi ve hastalığın bu grupta yavaş seyri nedeniyle HL ve indolent NHL grubu hastalar ve Primer SSS lenfoması tanılı hastalar çalışmadan çıkarılarak sadece Agresif Non Hodgkin Lenfoma tanılı hastalar ile devam edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ECOG skoru, patolojisi, evresi, ektranodal tutulum varlığı, B semptom varlığı, Bulky kitle varlığı, takip süreleri, takipte progresyon veya exitus bilgilerine hastane bilgi sistemi üzerinden erişildi. Tedavi başlanmadan önceki kan parametrelerinden Nötrofil/Lenfosit (Neu/Lym), Platelet/Lenfosit (Plt/Lym) ve Lenfosit/Monosit (Lym/Mono) oranları hesaplandı. Neu/Lym >3.3 ise 1 puan, Plt/Lym >200 ise 1 puan, Lym/Mono <2.8 ise 1 puan olacak şekilde CBC skoru modeli (tam kan sayımı skoru) elde edildi.

Kliniğimizde yapılan evreleme PET görüntülemesi üzerinde dalak (hilus düzeyi), vertebral kolon (T10-T12-L2 vertebra korpusu ortalaması), iliak kemik (sağ iliak kanat posterioru) ve femur proksimaline ait SUVmean değerleri ölçüldü. Alınan ölçümler karaciğer

sağ loptan alınan SUVmean değerine oranlanarak standardize edildi. Progresyonsuz sağkalım (PS) tanı tarihinden hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre olarak, genel sağkalım (GS) ise tanı anından hastalığa bağlı bir nedenle ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı ve tüm hastalar için hesaplandı.



Şekil 6. Hasta Seçimi Akış Diyagramı

3.4 Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Agresif Non Hodgkin Lenfoma tanısına sahip olmak
 2. Tedavi öncesi evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi yapılmış olması
 3. Evreleme PET/BT ile eş zamanlı hematolojik tetkiklerinin olması
 4. HBYS üzerinden hastanın takip verilerine ve görüntülemelerine ulaşılabilir olması
- iken

3.5 Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Hodgkin Lenfoma veya İndolent Non Hodgkin Lenfoma tanısına sahip olmak
2. Karaciğer, dalak veya kemik iliği metabolizmasını etkileyebilecek diğer tıbbi durumlara sahip olması (anemi, enfeksiyon, sekonder malignite..)
3. PET/BT taramasından önce tedavinin başlanması
4. Son 1 ay içinde granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisi alması
5. Karaciğer, dalak veya kemik iliğinde fokal artmış FDG tutulumu veya biyopsi ile doğrulanmış kemik iliği tutulumu olması
6. Takip süresi içinde izlem kaybı olan hastalar

3.6 FDG PET/BT Çekim Öncesi Hasta Hazırlığı ve Çekim Protokolü

F-18 FDG PET/BT görüntüleme taramaları ve görüntü rekonstrüksiyonları, tümör görüntüleme için Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) kılavuzları uygulanarak gerçekleştirildi (110). Görüntüleme Ingenuity TF 64 tarayıcı (Philips Medical Systems, OH, ABD) kullanılarak yapıldı. Hastaların en az 6 saatlik açlık durumu sorgulandı. F-18 FDG enjeksiyonu öncesi açlık serum glukoz değerleri ölçüldü ve 200 mg/dL'nin altında kan şekeri saptanan hastalara uygun dozda enjeksiyon yapıldı. Radyofarmasötüğün biyodağılımının tamamlanması ve optimal tutulumun oluşması için hastalar 45-60 dk izole bir odada istirahat ettirildi. Ardından çekim öncesi hastanın mesanesi boşalttırdı. Verteksten başlayarak uyluk proksimaline kadar supin pozisyonda topogram görüntülerinin alınmasının ardından atenüasyon düzeltilmesi amacıyla düşük doz tüm vücut BT taraması yapıldı (113 mAS, 120 kV ve 4 mm kesit kalınlığında). PET görüntüleme, aynı görüş alanında (transvers, yatak başına 3 dakika) kaudokraniyal yönde yapıldı. Maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) ve transvers, koronal ve sagittal görüntüler elde edildi.

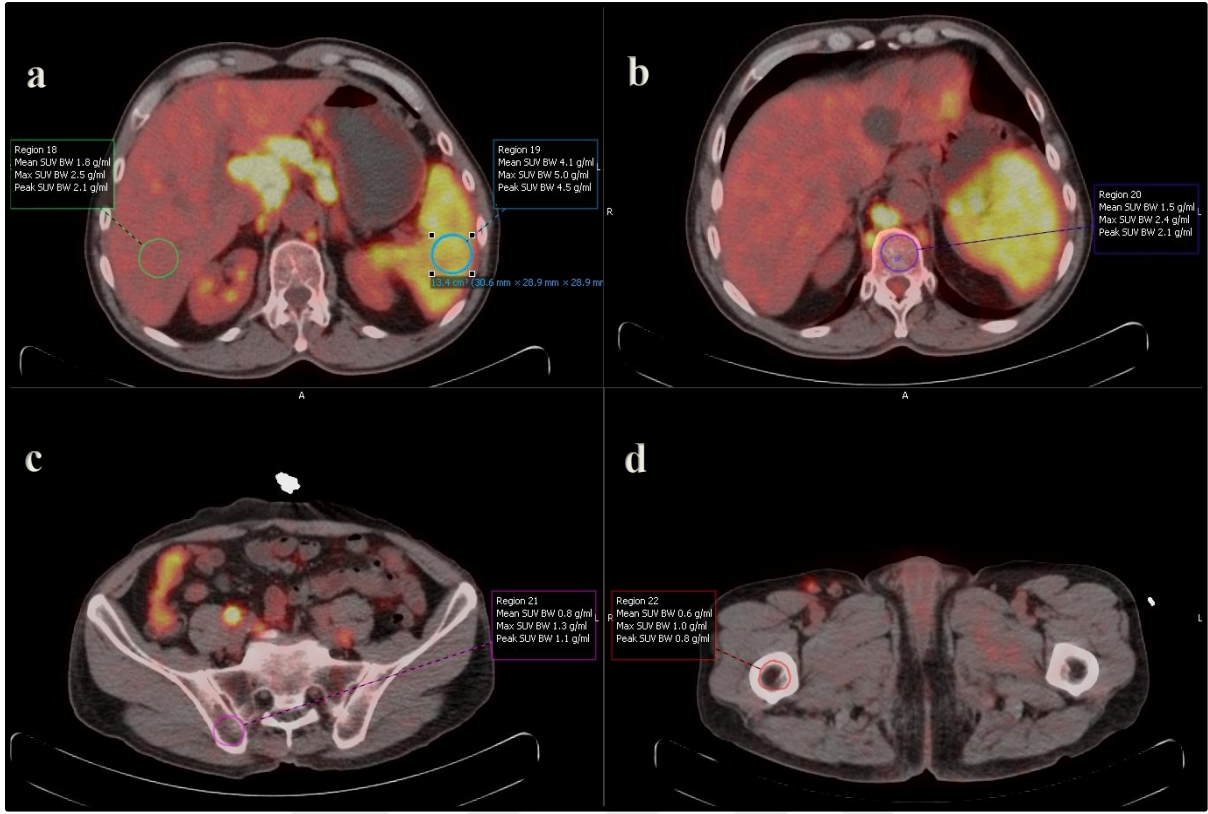
3.7 F-18 FDG PET/BT'de Değerlendirilen Parametreler

F-18 FDG PET/BT, görsel değerlendirmenin yanı sıra SUV (standardized uptake value) olarak bilinen yarı kantitatif PET ölçümleriyle sayısal olarak desteklenmelidir. SUV, ölçülen aktivitenin dağılım hacmi (vücut ağırlığı veya yüzey alanı) ve enjekte edilen doz dikkate alınarak formülize edilir:

$$SUV = \frac{\text{İlgi alanı (ROI) içerisinde ölçülen aktivite konsantrasyonu(kBq/mL)}}{\text{Enjekte edilen doz(kBq)/Vücut Ağırlığı(g)}}$$

Maksimum SUV değeri (SUVmax), çizilen ilgi alanı (ROI) içerisindeki en yüksek intensiteye sahip vokselin SUV değeridir ve tümördeki en yüksek metabolik aktiviteyi temsil eder. Kullanım kolaylığı ve ölçüm sırasında gözlemciler arası farkların görece düşük olması nedeniyle klinikte en sık kullanılan parametre SUVmax tır. Ancak SUVmax, yalnızca tek bir voksele ait en yüksek değere dayandığı için görüntüdeki gürültüden önemli ölçüde etkilenebilir. Ayrıca, tek bir voksel değeri tüm ilgi alanındaki dokunun metabolik aktivitesini yansıtmayabileceğinden, tümör heterojenitesi açısından da sınırlayıcıdır. Ortalama SUV değeri (SUVmean) ROI içindeki tüm voksellerin SUV değerlerinin ortalamasıdır. SUVmean görüntü gürültüsünden daha az etkilenmekle birlikte, segmentasyon yöntemine ve manuel çizimlerde gözlemciler arası farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Ayrıca tümör içerisinde yer alan nekrotik bileşen miktarı SUVmean ölçümünü etkileyebilecek bir diğer önemli faktördür (111).

PET görüntülerinde tutulumun sayısallaştırılmasında kullanılan SUV gibi parametreler pek çok faktörden etkilenmektedir. Bunlar arasında; enjeksiyon sırasındaki kan glukoz düzeyi, vücut kitle indeksi, enjeksiyon ile görüntüleme arasındaki süre, radyofarmasötik ekstravazasyonu, ilgi alanının büyüklüğü, kullanılan rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltme algoritmaları, solunum artefaktları, piksel boyutu ve parsiyel hacim etkisi yer almaktadır. Bu faktörler standardize edildiğinde, SUV ölçümlerinin %20'den daha az hata payıyla, %95 güven aralığında yapılabileceği birçok çalışmada bildirilmiştir (112,113).



Şekil 7. FDG PET/BT üzerinde yapılan ölçümler (karaciğer sağ lob-dalak santrali(a), T10-T12-L2 vertebra ortalaması(b), iliak kemik(c) ve proksimal femur ölçümleri(d))

3.8 İstatistiksel Analiz

İstatistik analiz için *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v25.0* (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanıldı. Verilerin normal dağılımlarının tespiti Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Tek değişkenli analizde iki kategorik grup (Progresif-Tedavi yanıtı, Survival-Non Survival) arasında normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin kıyaslamasında Student T-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Çoklu gruplar (Evre, ECOG, R-IPI, CBC Skor) arasında sürekli değişken kıyaslamasında ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Gruplar arasında süreksiz (kategorik) değişkenlerin ilişkisine Ki kare testi ile bakıldı. Anlamli bulunan veriler için en uygun kesim değerini belirlemek için ROC (*receiver operating characteristic*) eğrisi çizildi. Sürekli (Numerik) değişkenler arasındaki ilişkiye verilerin normal dağıldığı durumlarda Pearson korelasyon testi ile; verilerin normal dağılmadığı durumlarda ise Spearman korelasyon testi kullanılarak bakıldı. Değişkenlerin gruplar üzerindeki etkisine zaman faktörü göz önünde bulundurularak Univaryant-Multivaryant Cox regresyon testi yapıldı.

Tek değişkenli analizde anlamlı olduğu saptanan verilere Python programlama dili kullanılarak çok değişkenli analiz yöntemlerinden biri olan PERMANOVA testi uygulandı. Sağkalım analizinde, sağkalım eğrilerinin çizilmesinde Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Değişkenlere göre yaşam eğrileri arasındaki farklılıklar Log- rank testi ile elde edildi. Testler için güven aralığı %95, istatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0.05 olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen NHL tanımlı hasta grubunun yaş ortalaması 51.1 idi (aralık:18-86). 31 erkek (%60,8), 20 kadın (%39,2) toplam 51 hasta çalışmaya dahil edildi. Takip süresi ortalaması 19.9 ay iken en kısa takip süresi 1 ay, en uzun takip süresi 50 ay idi. Hasta popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 13).

ECOG performans skorlamasına göre performansı iyi (ECOG 0-1) olan 39 (%76,5), performans skoru kötü (ECOG \geq 2) olan 11 (%21,6) hasta tespit edildi. 1 hastanın sonucuna ulaşılamadı. Ann Arbor evrelemesine göre hastaların 12'si evre 1 (%23,5), 22'si evre 2 (%43,1), 11'i evre 3 (%21,6) ve 6'sı evre 4 (%11,8) hastalık grubundaydı. B semptomu olan 10 (%22,6) hasta mevcuttu. 3 hastanın ise başlangıçta B semptomu olup olmadığının bilgisine ulaşılamadı. 12 hastanın (%26,7) extranodal tutulumu mevcut iken 17 hastada (%33,3) Bulky kitle mevcuttu.

Prognostik değerlendirme R-IPI (Revize edilmiş IPI) skorlamasına göre yapıldı. Buna göre düşük risk (0 Puan) grubunda 16 hasta (%32), orta risk (1-2 Puan) grubunda 21 hasta (%42) ve yüksek risk (\geq 3 Puan) grubunda 13 hasta (%26) mevcuttu.

Patoloji verilerine bakıldığında 45 hasta (%88) Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, 2 hasta (%3,9) Burkitt Lenfoma, 2 hasta (%3,9) Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma, 2 hasta (%3,9) T Lenfoblastik Lenfoma tanısına sahipti. Çalışma grubunun çoğunluğunu oluşturan DBBHL hastalarının moleküler subtiplerine bakıldığında 19 hastada Aktive B Hücreli subtip, 13 hastada Germinal Merkez Hücreli subtip mevcut iken 13 hastada subtip belirlenmemişti. Hastaların genetik ve immunhistokimya incelemesinde 14 hastada Double HİT veya Double Ekspresör lenfoma mevcuttu.

Hastalara 6-8 kür R-EPOCH/R-CHOP/R-miniCHOP protokolü uygulandı. 8 hastada tedavi exitus nedeniyle tamamlanamadı. 1 hasta CHOEP, 1 hastada R-CVP, 1 hastada antrasiklin+İntratekal kemoterapi aldı.

Tedavi sürecinde ara değerlendirme amacıyla 45 hastaya iPET/BT görüntülemesi gerçekleştirildi. 36 hastaya tedavi sonu PET/BT görüntülemesi yapıldı. Ara değerlendirmeden ve tedavi sonu değerlendirmesinden önce toplam 8 hastanın exitus olduğu, 2 hastadada interim, 6 hastada tedavi sonu PET/BT görüntülemesi yapılmadığı izlendi. Bu hastalarda tedavi yanıtına hastaların muayene bulguları ve radyolojik görüntülemeleri ile karar verildi.

Tedavi yanıt değerlendirmesinde 42 hastada tam yanıt, 2 hastada kısmi yanıt elde edildi. 7 hastada progresyon gözlemlendi. 3 hastada nüks saptandı (en az 6 aylık hastalıksız dönem sonrası). Takipte 11 hasta exitus ile sonuçlandı.



Tablo 13. Hasta Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	Toplam (n=51)
Yaş	ort:51.1(6-86)
Cinsiyet	
<i>Erkek</i>	31(%60,8)
<i>Kadın</i>	20(%39,2)
ECOG	
<2	39(%76,5)
≥2	11(%21,6)
Ann Arbor Evresi	
<i>Evre 1-2</i>	34(%66,6)
<i>Evre 3-4</i>	17(%33,4)
B Semptom	10(%20,8)
Extranodal Tutulum	12(%26,7)
Bulky Kitle	17(%33,3)
R-IPI	
<i>Düşük Risk (0 Puan)</i>	16(%32)
<i>Orta Risk (1-2 Puan)</i>	21(%42)
<i>Yüksek Risk (≥3 Puan)</i>	13(%26)
Patoloji	
<u>Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma</u>	45(%88)
<i>Aktive B hücreli tip</i>	19
<i>Germinal Merkez hücreli tip</i>	13
<i>Subtip belirlenmemiş</i>	13
<u>Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma</u>	2(%3,9)
<u>T lenfoblastik Lenfoma</u>	2(%3,9)
<u>Burkitt Lenfoma</u>	2(%3,9)
Takip	ort: 19,9 ay(1-50)
<i>Progresyon</i>	14(%27,4)
<i>Exitus</i>	11(%21,5)

4.1 Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Hastalar tedavi yanıtı-progrese, exitus görülen ve görülmeyen şeklinde gruplara ayrıldı. Tedavi yanıtı grupta hemoglobin düzeyi, progresyon görülen gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortalama 1.32 birim daha yüksekti (p: 0.025). Exitus olmayan grupta ise exitus olan gruba kıyasla ortalama 1 birim daha yüksekti (p = 0.011). Nötrofil (NEU) değeri exitus olmayan grupta, exitus olan gruba göre anlamlı şekilde 2.3 birim daha düşük saptandı (p:0.004).

Gruplar arasında normal dağılım göstermeyen sürekli (numerik) değişkenlere bakıldığında tedavi yanıtı grupta LYM (p: 0.006) düzeyi ve Lenfosit/Monosit (p:0,049) oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek, LDH (p=0.018), Dalak/KCSUVmean (p = 0.003), Vertebra/KCSUVmean (p = 0.034), Nötrofil/Lenfosit (p = 0.008), Platelet/Lenfosit oranı (p = 0.005), progresyon gösteren gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı (p<0.05).

Exitus olmayan grupta LYM (p: 0.003) oranı ve Lenfosit/Monosit oranı (p: 0.003) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek, Dalak/KCSUVmean (p:0.030), LDH (p: 0.011), Nötrofil/Lenfosit (p: 0.001), Platelet/Lenfosit oranı (p: 0.001) exitus olan gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük saptandı (Tablo 14,15).

Tablo 14. Tedavi yanıtı ve Progrese Hasta Grupları Arasında Sürekli Değişkenlerin İlişkisi

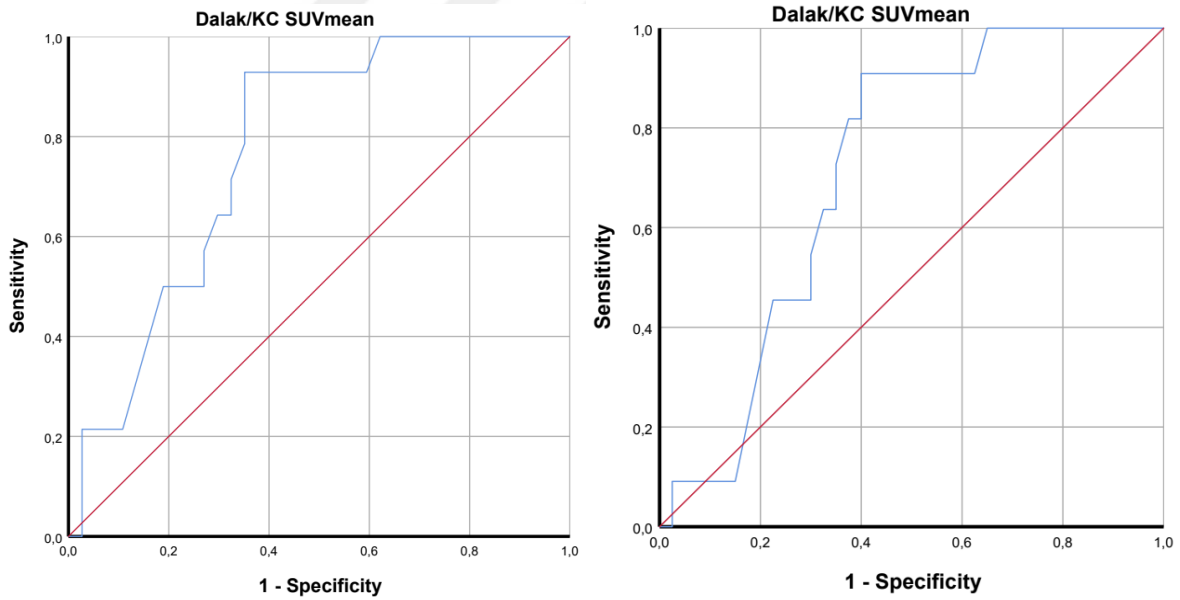
Değişken	Tedavi Yanıtı (n)	Ortalama (min-max)	Progrese (n)	Ortalama (min-max)	p
Dalak/KC SUVmean	37	0,83 (0,7-2,1)	14	0,96 (0,8-1,6)	<i>p:0,003</i>
Vertebra/KC SUVmean	36	0,86 (0,5-1,2)	13	0,98 (0,8-1,4)	<i>p:0,034</i>
İliak/KC SUVmean	37	0,77 (0,4-1,4)	14	0,74 (0,5-1,4)	<i>ns</i>
Femur/KC SUVmean	37	0,9 (0,4-1,9)	14	1,1 (0,2-1,7)	<i>ns</i>
Hemoglobin (g/dL)	37	13,9 (10,6-18,5)	14	12,6 (10,6-15,7)	<i>p:0,025</i>
Nötrofil (10 ⁹ /L)	37	4,84 (0,9-8,5)	14	5,37 (3,4-11-7)	<i>ns</i>
Lenfosit (10 ⁹ /L)	37	2,11 (0,9-5)	14	1,18 (0,1-5,6)	<i>p:0,006</i>
Neu/Lym	37	2,14 (0,8-7)	14	4,39 (0,8-76,6)	<i>p:0,008</i>
Plt/Lym	37	142,05 (70-484)	14	275 (62,5-1763)	<i>p:0,005</i>
Lym/Mono	37	3,24 (0,9-17,4)	14	2,01 (0,5-7,4)	<i>p:0,049</i>
LDH (IU/L)	35	210 (101-846)	14	245 (178-871)	<i>p:0,018</i>

* Normal dağılım gösteren değişkenler için mean, normal dağılım göstermeyen değişkenler için median değeri verilmiştir.

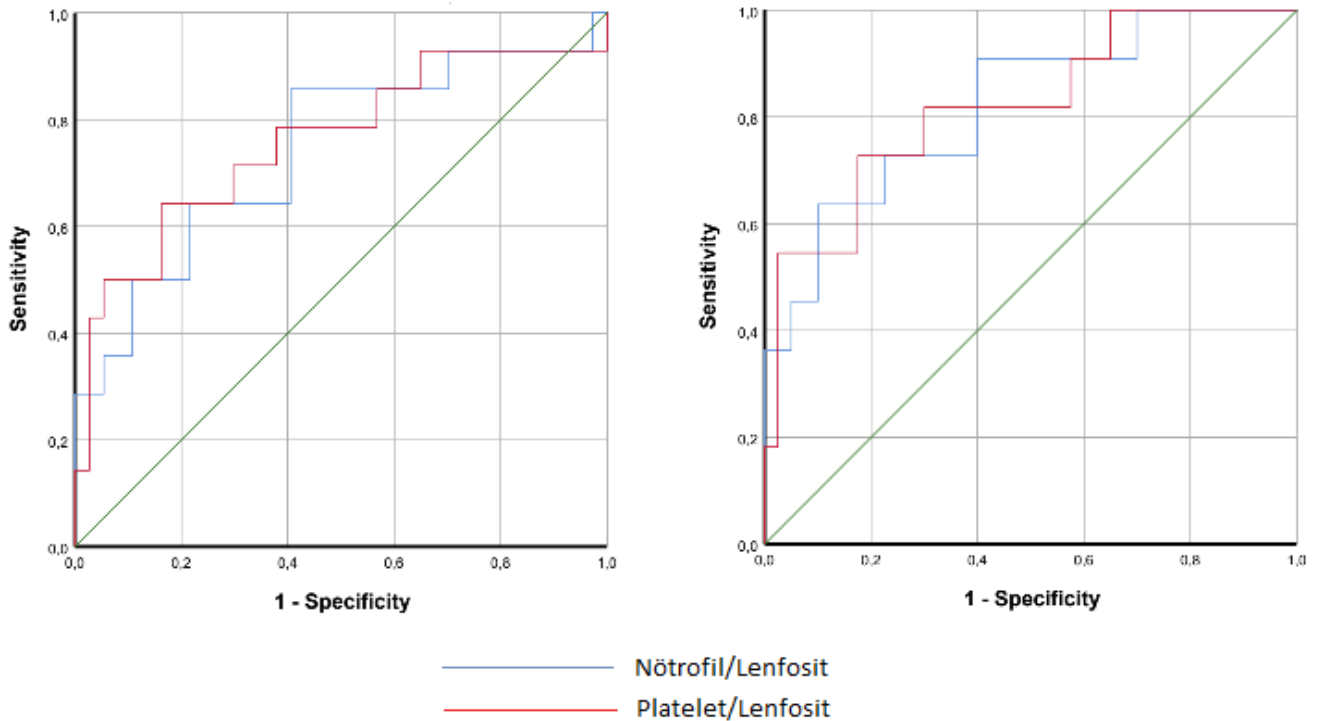
Tablo 15. Survival ve Non Survival Hasta Grupları Arasında Sürekli Değişkenlerin İlişkisi

Değişken	Survival (n)	Ortalama (min-max)	Non Survival (n)	Ortalama (min-max)	p
Dalak/KC SUVmean	40	0,85 (0,7-2,1)	11	0,93 (0,8-1,6)	<i>p:0,03</i>
Vertebra/KC SUVmean	39	0,86 (0,5-1,2)	10	0,97 (0,8-1,4)	<i>ns</i>
İliak/KC SUVmean	40	0,75 (0,4-1,4)	11	0,78 (0,5-1,4)	<i>ns</i>
Femur/KC SUVmean	40	0,42 (0,2-1)	11	0,62 (0,1-1)	<i>ns</i>
Hemoglobin (g/dL)	40	13,4 (10,6-18,5)	11	12,5 (10,6-15,7)	<i>p:0,011</i>
Nötrofil ($10^9/L$)	40	4,77 (0,9-8,5)	11	7,07 (3,7-11,7)	<i>p:0,004</i>
Lenfosit ($10^9/L$)	40	2,11 (0,9-5,6)	11	1,07 (0,1-3,9)	<i>p:0,003</i>
Neu/Lym	40	2,23 (0,8-7)	11	5,13 (1,5-76,6)	<i>p:0,001</i>
Plt/Lym	40	142,6 (62,5-484)	11	434,4 (126,1-1763)	<i>p:0,001</i>
Lym/Mono	40	3,24 (0,9-17,4)	11	1,82 (0,5-4,2)	<i>p:0,003</i>
LDH (IU/L)	38	210 (101-846)	11	263 (197-871)	<i>p:0,011</i>

* Normal dağılım gösteren değişkenler için mean, normal dağılım göstermeyen değişkenler için median değeri verilmiştir.

**Şekil 8.** Dalak/KC SUVmean oranının progresyon ve exitusu saptama için ROC eğrileri

ROC (*receiver operating characteristic*) analizine göre, Dalak/KC SUVmean değişkeni için en uygun eşik değeri 0.86 olarak belirlendi (Şekil 8). Bu değer üstündeki oranlar progresyon ve exitus varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Bu eşikte testin progresyonu saptamada duyarlılığı %92 özgüllüğü %65, exitusu saptamada duyarlılığı %92 özgüllüğü ise %60'tır (AUC değeri sırasıyla 0.771 ve 0.715).



Şekil 9. Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranlarının progresyon ve exitusu saptama için ROC eğrileri

ROC analizine göre progresyon varlığını saptamada Nötrofil/Lenfosit değişkeni için en uygun eşik değeri 2.47, Platelet/Lenfosit değişkeni için 195.5 olarak belirlendi. Bu eşikte testin nötrofil/lenfosit oranı için duyarlılığı %86 özgüllüğü %60, Platelet/lenfosit oranı için duyarlılığı %71,4 özgüllüğü %70,3 bulundu (AUC değeri sırasıyla 0,743 ve 0,759). ROC analizine göre ölümü saptamada Nötrofil/Lenfosit değişkeni için en uygun eşik değeri 2.54, Platelet/Lenfosit için 230 olarak belirlendi (Şekil 9). Bu eşikte testin nötrofil/lenfosit oranı için duyarlılığı %90 özgüllüğü %60, Platelet/lenfosit oranı için duyarlılığı %72.7 özgüllüğü %82.5 bulundu (AUC değeri: 0,820).

Hemoglobin için en uygun eşik değeri 12.75 g/dL olarak belirlendi (AUC: 0.713, p:0.020, duyarlılık %75.7, özgüllük %64.3). Youden indeksine göre bu değer, hem duyarlılık

hem de özgüllük açısından en iyi dengeyi sağlayan noktadır. Bu bulgular, hemoglobinin düzeyinin progresyonu öngörmede kullanılabilecek potansiyel bir belirteç olduğunu göstermektedir. LYM değişkeni için en uygun eşik değeri 1.69 g/dL olarak belirlendi (AUC değeri: 0.754, p:0.006, duyarlılık %72.9, özgüllüğü ise %85.7). Bu değer altındaki lenfosit düzeyleri progresyon ve ölüm varlığı ile anlamlı şekilde ilişkilidir.

Çoklu kategorik gruplar (Evre, CBC Skoru, R-IPI Skoru) arasındaki sürekli değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterip göstermediğine Kruskal-Wallis testi ile bakıldığında Ann Arbor Evre grupları arasında yalnızca CRP (p = 0.006) ve LDH (p = 0.034) değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu bulgular, CRP ve LDH düzeylerinin hastalık evresi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

CBC skoru puanlarına göre gruplar arasında Dalak/KCSUVmean değişkeninin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği bulundu (p < 0.05). Bu durum, Dalak/KC SUVmean değerinin inflamasyonu yansıtan CBC skoru ile ilişkili olabileceğini ve inflamasyon şiddetini yansıtmaya potansiyeli olduğunu göstermektedir. Buna karşılık Vertebra/KCSUVmean, İliak kemik/KCSUVmean, Femur Proksimal/KCSUVmean ve CRP değişkenlerinde grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p ≥ 0.05).

R-IPI puanları arasında Dalak/KCSUVmean, lenfosit (LYM), CRP, LDH, Nötrofil/Lenfosit oranı, Platelet/Lenfosit oranı ve Lenfosit/Monosit oranı değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p < 0.05). Bu bulgular, bu parametrelerin IPI skoru ile ilişkili olabileceğini ve prognostik açıdan önem taşıyabileceğini göstermektedir.

Gruplar arasındaki süreksiz (kategorik) değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterip göstermediğine Ki-kare testi ile bakıldı (Tablo 16). ECOG ile progresyon ve ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptandı (sırasıyla p<0,05 ve p:0.010). ECOG skoru yükseldikçe progresyon ve ölüm riski artmaktadır. Bulky kitle varlığı, progresyon ile anlamlı şekilde ilişkili olmakla birlikte (p: 0.027), Bulky kitle varlığı ile ölüm arasında daha güçlü bir istatistiksel ilişki bulunmaktadır (p:0.002). Bulky kitleye sahip hastalarda ölüm oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir. Extranodal tutulum progresyon açısından istatistiksel anlamlılık sınıra yakın ancak yetersiz bulunmuş olup (p > 0.05) ölüm açısından ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki taşıdığı izlendi. Tutulum varlığı ile ölüm riskinin doğrusal olarak arttığı gözlemlendi (p:0,017).

R-IPI skoruna göre hastalar düşük (0 puan) ,orta (1-2 puan) ve yüksek (≥ 3 puan) R-IPI skoruna sahip hastalar olarak gruplara ayrılıp bu gruplar arasında progresyon ve exitus açısından anlamlı fark var mı diye bakıldığında progresyon açısından anlamlı fark izlenmedi($p:0,050$). Exitus açısından sınırda anlamlı farklılık izlendi ($p:0,048$). R-IPI median değeri tedavi yanıtı grupta 1 puan progresyon olan grupta 2.5 puan (yani hastaların yarısı 2 den küçük yarısı 3 ten büyük IPI skoruna sahip). Exitus olmayan grupta 1 puan exitus olan grupta 3 puan olduğu saptandı. Korelasyon testlerinde R-IPI ile tedavi yanıtı arasında anlamlı düşük düzeyli negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ($p:0,018$, correlation coefficient:-0.333).

CBC skoruna göre bakıldığında progresyon ve exitus açısından CBC skorları arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla $p:0,017$, $p:0,007$). CBC skoru median değeri tedavi yanıtı grupta 0 puan, progresyon olan grupta 2 puan, exitus olmayan grupta 0 puan, exitus olan grupta 3 puan olduğu saptandı. Tam yanıt verenlerde CBC skor median değer 1, kısmi yanıt verenlerde median değer 2, progresse hastalarda median değer 3 saptandı. Korelasyon analizinde CBC skoru ile tedavi yanıtı arasında orta düzeyli negatif korelasyon olduğu izlendi ($p:0,012$, correlation coefficient:-0,350).

Tablo 16. PET/BT Görüntülemesinden ve Laboratuvarından Elde Edilen Kategorik Değişkenler

Değişken	Tedavi Yanıtı (n=37)	Progresif (n=14)	P	Survival (n=40)	Non Survival (n=11)	P
ECOG (median)	0	1	$p<0,05$	0	1	$p:0,010$
CBC Skoru (median)	0	2	$p:0,004$	0	3	$p:0,001$
R-IPI Skoru (median)	1	2.5*	$p:0,050$	1	3	$p:0,048$
Extranodal tutulum			$p>0,05$			$p:0,017$
Bulky kitle			$p:0,027$			$p:0002$

* Hastaların yarısı 2 den küçük, yarısı 3 ten büyük R-IPI skoruna sahip

4.2 Çoklu Değişken Analiz Sonuçları

4.2.1 PERMANOVA Testi

Verilerin bir kısmının normal dağılım göstermemesi nedeniyle, değişkenlerin progresyon var/yok, exitus var/yok değişkeni üzerindeki etkisine Python programlama dili kullanılarak çok değişkenli analiz yöntemlerinden biri olan PERMANOVA testiyle bakıldı. Bu

test için gerekli olan veri setinde eksik veri olmaması şartı ile analiz 42 hasta üzerinde gerçekleştirildi. PERMANOVA analizi sonucunda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p:0.001$). Analize 42 birey dahil edilmiş olup, tedavi yanıtı ve progrese, exitus olan ve olmayan şeklinde gruplar karşılaştırıldı. Elde edilen pseudo-F değeri (progresyon var/yok için 5.89, exitus var/yok için 8.77) çalışmaya dahil edilen grupların klinik ve metabolik ölçümler açısından anlamlı biçimde farklı bir profile sahip olduğunu ortaya koydu. PERMANOVA testinin permütasyon sayısının 999 olması da analiz sonucunun güvenilirliğini artırdı. PERMANOVA testi sonucunda, tedavi yanıtı ve progrese gruplar ile exitus olan ve olmaya gruplarının birden fazla bağımlı değişkenin birlikte oluşturduğu çok değişkenli yapıya göre istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği saptandı.

4.2.2 Regresyon Testi Sonuçları

4.2.2.1 Univaryant Cox Regresyon

LYM değeri 1 birim arttığında ölüm riskinin yaklaşık %85 oranında azaldığı, progresyon riskinin ise %58 oranında azaldığı izlendi. NEU değerindeki her 1 birim artışın ölüm olasılığını yaklaşık 1.75 kat arttığı, progresyon ihtimalini ise 1,4 kat artırdığı saptandı.

Nötrofil/Lenfosit oranı her 1 birim arttığında ölüm riski %4.6 artarken, progresyon riski %3,7 artmaktadır.

Platelet/Lenfosit değerindeki her 1 birim artışın hem ölüm hem de progresyon riskini hafif artırdığı, Lenfosit/Monosit oranda ise her 1 birimlik artışın ölüm riskini %9.7 azalttığı görüldü.

ECOG Skoru ($p:0.036$), Evre ($p: 0.004$), extranodal tutulum varlığı ($p < 0.001$) ve Bulky kitle varlığı ($p:0.025$) için model anlamlı bulunmuş olmakla birlikte herbir alt grup için yeterli veri sağlanamadığı için alt gruplar ayrı ayrı değerlendirilmedi (Tablo 17).

Tablo 17. Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	Progresyonsuz sağkalım		Genel sağkalım	
	Hazard Ratio(%95CI)	P	Hazard Ratio(%95CI)	P
Dalak/KC SUVmean	-	<i>p</i> :0,071*	-	<i>p</i> :0,325*
Lym	0,413 (0,186-0,918)	<i>p</i> :0,030	0.149(0.044 – 0.506)	<i>p</i> : 0.002
Neu	1,397(1,058-1,844)	<i>p</i> :0,018	1.750(1.257 – 2.435)	<i>p</i> : 0.001
Nötrofil/Lenfosit	1,037(1,011-1,064)	<i>p</i> :0,005	1.046(1.017 – 1.075)	<i>p</i> : 0.002
Platelet/Lenfosit	1,002(1,001-1,003)	<i>p</i> :0,001	1.002(1.001 – 1.004)	<i>p</i> : 0.000
Lenfosit/Monosit		<i>p</i> :0,197*	0.903(0.849 – 0.961)	<i>p</i> : 0.001
ECOG	-	<i>p</i> :0,001	-	<i>p</i> : 0.036
Extranodal tutulum	-	<i>p</i> :0,004	-	<i>p</i> < 0.001
Bulky kitle	-	<i>p</i> :0,113*	-	<i>p</i> : 0.025
CBC skor	-	<i>p</i> :0,024		<i>p</i> :0,003

4.2.2.2 Multivaryant Cox Regresyon

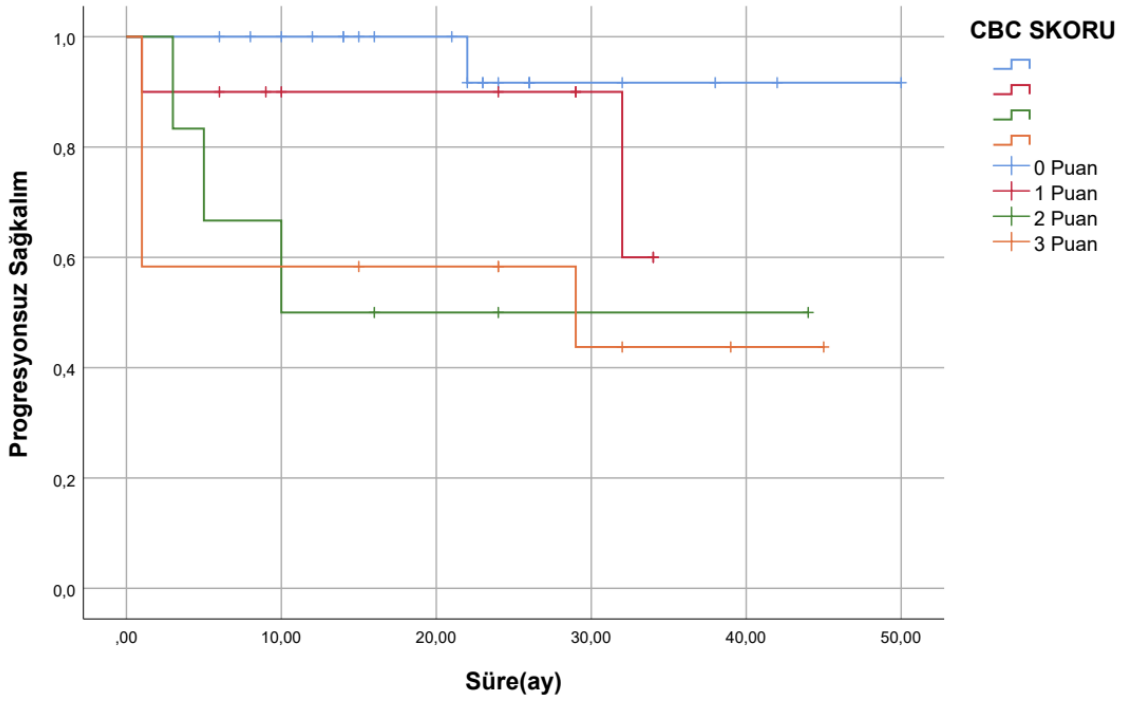
Multivaryant analiz yapılırken hasta sayısı ve olay sayısının az olması nedeniyle değişkenler ikili olarak multivaryant analiz testine tabi tutuldu.

NEU ve LYM ayrı ayrı sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahip bulundu ($p=0,030$ ve $p=0,013$). NEU düzeyindeki artış riski 1,52 kat artırırken (HR = 1,525, %95 CI: 1.041–2.233) Lym düzeyindeki artış riski %76 oranında azaltmaktadır. (HR = 1,525, %95 CI: 0,077–0,744)

NEU (nötrofil) ve Platelet/Lenfosit oranı birlikte ele alındığında her iki değer de anlamlı etkiye sahip bulundu ($p = 0.009$ ve $p = 0.016$). NEU düzeyindeki artış, ölüm riskini 1.65 kat artırırken (HR = 1.645, %95 CI: 1.132–2.389) Platelet/Lenfosit oranındaki artış riski hafif artırmaktadır.

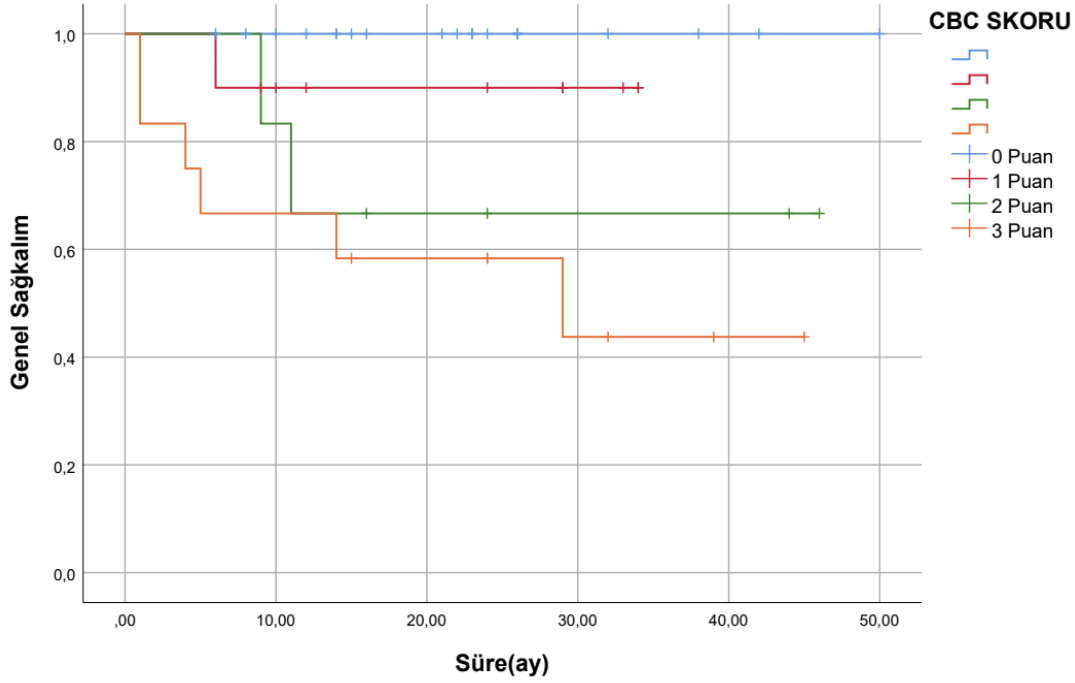
Platelet/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit oranı birlikte ele alındığında Platelet/Lenfosit oranı anlamlı iken ($p=0,018$, HR:1.007 %95 CI:1,001–1,013) Nötrofil/Lenfosit oranının etkisinin ortadan kalktığı görüldü ($p=0,108$).

Platelet/Lenfosit ve Lenfosit/Monosit oranı birlikte ele alındığında sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahip oldukları bulundu ($p=0,019$, $p=0,031$) Platelet/Lenfosit oranındaki artış riski 1,002 kat artırırken, Lenfosit/Monosit oranındaki artışın riski %57 düşürdüğü bulundu (HR:0,430 %95 CI: 0,199–0,926).



Şekil 10. CBC skoru ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi

Kaplan-Meier sağkalım analizine göre, CBC skoru arttıkça progresyonsuz sağkalım oranı anlamlı şekilde azalmaktadır. Skor 0 olan bireylerden sadece bir tanesinde progresyon görülürken, skor 3 olan bireylerin %50'sinde progresyon görüldü. Log-Rank testi sonucu ($p:0.019$) farklı CBC skor grupları arasında progresyonsuz sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, CBC skorunun progresyonsuz sağkalımı öngörmeye güçlü bir belirteç olabileceğini göstermektedir.



Şekil 11. CBC skoru ile genel sağkalım ilişkisi

Kaplan-Meier sağkalım analizine göre, CBC skoru arttıkça ölüm olasılığı artmakta, sağkalım süresi ise azalmaktadır. Skor 0 olan bireylerin tamamı ortalama 19.9 aylık (6-50 ay) takip boyunca sağ kalırken, skor 3 olan bireylerde sağkalım oranı %50'ye kadar düşmektedir. Log-Rank testi sonucuna göre ($\chi^2 = 13.360$, $p:0.004$), CBC skoru grupları arasında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Bu bulgular, CBC skorunun genel sağkalımı öngörmeye anlamlı bir prognostik belirteç olduğunu göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan araştırmalar, bağışıklık sistemi hücresi ve inflamatuvar yanıtın tümör mikroçevresini oluşturduğunu, kanserin gelişiminde, yayılımında ve tedavi yanıtı üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermiştir (8,9). İnflamasyon enfeksiyonlara, tümöral hücrelere ve doku hasarına karşı gelişen doğal bir koruyucu yanıttır. Bu yanıt patojenlerin yayılımını önleyip doku onarımını destekleyerek organizmanın bütünlüğünü korur.

İnflamasyonun erken döneminde (akut inflamasyon) doku makrofajları ya da mast hücreleri tarafından patojenle ilişkili moleküler paternlerin tanınmasıyla proinflamatuvar sitokinler ve diğer mediatörler salınır. Bu salgılanan mediatörler nötrofillerin ve monositlerin inflamasyon bölgesine yönelmesini sağlar. Sürecin ilerlemesiyle birlikte monositler ve lenfositler inflamasyon alanına göç ederek zararlı etmenlerin ortadan kaldırılmasında rol alır. Ardından inflamatuvar hücreler apoptoz sürecine girer ve bu hücreler makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortamdan uzaklaştırılır. İnflamasyonun çözülme evresinde devreye giren proresolving lipid mediatörler (SPM), nötrofillerin dokuya daha fazla göçünü engeller, proinflamatuvar mediatörlerin üretimini azaltır ve makrofajları, nötrofilleri fagosite etmeye teşvik eder. Bu mekanizmalar sayesinde inflamasyon kontrol altına alınarak doku homeostazı yeniden sağlanır(114).

Akut inflamatuvar yanıt zamanında sonlandırılmazsa süreç kronik inflamasyona dönüşür. Bu durum immünsüpresif hücrelerin (M2 makrofajlar, Treg hücreleri vb.) ve sitokinlerin yoğun olduğu immünsüpresif bir mikroçevre yaratır (10,11). Kronik inflamasyonun reaktif oksijen türevlerinin salınımına, DNA ve protein hasarına, onkogenlerin aktivasyonuna ve çeşitli sinyal yollarını (NF-κB, K-RAS, P53) etkileyerek kanser ve birçok hastalığın (Otoimmun, Diyabet, Alzheimer) gelişimine neden olabileceği bildirilmektedir (10). Helicobacter Pylori enfeksiyonu-Mide kanseri, Hepatit B enfeksiyonu-HCC ve Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu ile Servix kanseri ilişkisi buna örnek verilebilir (114). Ayrıca ortamdaki büyüme faktörleri anjiyogenez ve lenfanjiyogenezi uyararak tümör gelişimi ve yayılımına katkıda bulunur.

Kanser hücrelerine karşı ve tedavi ajanlarına bağlı inflamatuvar yanıt söz konusu olabilir ve bu yanıt kendiliğinden çözülmezse kalıcı, kontrolsüz bir inflamasyon durumu gelişir(115). Bu durum kanser hücrelerinin gelişimi ve yayılımı için elverişli bir ortam sağladığı gibi kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapilerin etkinliğini doğrudan etkilemektedir (11,12,116).

Bu durum lenfomalar için de geçerlidir. Artan sayıda çalışma tümör mikroçevresi ve konak bağışıklık sisteminin insan lenfomalarının gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir paya sahip olduğunu öne sürmektedir (117,118). Bu nedenlerle inflamasyonun kontrol altına alınması, kanseri önlemek ve kanser tedavisinde daha etkili olmak için gerekli görülmektedir. Aspirin başta olmak üzere, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) gastrointestinal sistem kanserlerine karşı belirgin koruyucu etkiler göstermesi (119,120), statinlerin, sahip oldukları antiinflamatuvar özellikler aracılığıyla meme kanseri, kolorektal kanser ve hepatoselüler karsinom gibi çeşitli malignitelerin gelişme riskini azaltması(121,122) ayrıca Lipoksin A4 ve Resolvin D1 gibi pro-resolving mediatörlerin düzeylerinin artırılmasının tümör progresyonunu anlamlı düzeyde baskılaması (126,127) inflamasyonun kanser gelişimindeki rolünü ortaya koymakta ve bu etkiye karşı geliştirilen farmakolojik yaklaşımların terapötik potansiyelini desteklemektedir.

Lenfoma hastalarının evrelemesi, tedaviye yanıtının değerlendirilmesi ve hastalığın seyri hakkında öngöründe bulunması gibi çeşitli amaçlarla F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yaygın olarak kullanılmaktadır. F-18 FDG tutulumu yalnızca tümör dokularındaki glikolitik aktiviteyi değil, aynı zamanda inflamatuvar süreçleri de yansıttığından, sistemik inflamatuvar yanıtların PET/BT görüntüleme ile saptanması mümkündür (125). İmmün sistemin temel bileşeni olan, bağışıklık yanıtlarının oluşumunda ve düzenlenmesinde görev alan retiküloendotelial sistemi (RES) dalak, kemik iliği ve karaciğer oluşturmaktadır. Kemik iliği ve dalakta fokal F-18 FDG tutulumu lenfomaya bağlı malign tutulum ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (126). Ancak bu organlarda diffüz tutulumun önemi hakkında literatürde sınırlı veri mevcuttur. Bu organlarda gözlenen diffüz artmış F-18 FDG tutulumu sistemik inflamatuvar yanıtı gösterebilir. Hastalığın prognozu ve tedavi yanıtı ile ilgili fikir verebilir.

Lenfoma tanılı hastaların yönetimindeki en önemli basamaklardan birisi, standart tedaviyle iyi yanıt verecek hastaları, daha agresif tedavi gerekecek hastalardan ayırt etmektir. Bu amaçla, yüksek riskli ve kötü prognostik seyir gösterebilecek hastaları daha iyi sınıflandırmak için bir dizi prognostik skorlama geliştirilmiştir. Bu bağlamda çalışmamızda amaçladığımız sonuç F-18 FDG PET/BT görüntülerinde retiküloendotelial sistem organlarında saptanan diffüz tutulumunun inflamatuvar parametrelerle olan ilişkisini ortaya koymak ve bu tutulumun lenfoma hastalarında prognostik değerini değerlendirmektir.

FDG PET/BT görüntülerinde inflamasyon belirteci olarak dalak ve kemik iliği aktivitelerini, daha stabil ve tekrarlanabilir olduğu için karaciğer tutulumuna oranlayarak

standardize ettik. Hemogramdan elde ettiğimiz Nötrofil/Lenfosit, Platelet/Lenfosit, Lenfosit/Monosit oranları ve bunlardan oluşturduğumuz CBC skorunun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisini değerlendirdik. Ayrıca F-18 FDG PET/BT den ve hemogramdan elde ettiğimiz inflamasyon belirteçlerin ilişkisini korelasyon analizi ile değerlendirdik.

FDG PET/BT den elde ettiğimiz sonuçlara baktığımızda Dalak/KC SUVmean oranının progresyon ve exitus görülen grupta, diğer hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca bu değer hemogramdan elde edilen infalamatuar belirteçlerden Nötrofil, Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit ile pozitif korelasyon gösterdiğini Lenfosit, Lenfosit/Monosit oranı ile negatif korelasyon gösterdiğini saptadık. Literatüre baktığımızda bu sonuçlarımızı destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttu.

Zhao ve arkadaşlarının yapmış olduğu 83 agresif Non HL tanılı hastadan oluşan çalışmada Dalak/KC SUVmean oranının univaryant ve multivaryant regresyon analizinde hem genel sağkalım (p:0,017) hemde progresyonsuz sağkalım (p:0,019) için bağımsız prognostik faktör olduğu, ayrıca sistemik inflamasyon belirteçlerinden Platelet/Lenfosit oranı ve CRP ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir(127).

Kim ve arkadaşlarının rektum kanserli olgular üzerinden yapmış olduğu çalışmada ise Dalak/KC SUVmean oranının Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği ayrıca multivaryant analizde nüksüz sağkalımı saptamada Dalak/KC SUVmean oranı için 0,81 eşik değerinin, ölümü saptamada 0,79 eşik değerinin bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir(128)

Buna karşın Salaun ve arkadaşları Hodgkin lenfoma tanılı hastalarla yapmış oldukları çalışmada dalakta diffüz artmış tutulum ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir. Diffüz dalak tutulumunun inflamasyondan değil, hastalığın mikroskopik infiltrasyonuna bağlı olduğu öne sürülmüştür (129). Ancak bu çalışmada dalak tutulumunun semikantitatif değil, karaciğere görsel kıyaslamayla değerlendirildiği ve bu hastalara tanısal laparotomi yapılmadığı için histopatolojik doğrulama olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çeşitli tümör türlerinde dalak 18F-FDG tutulumunun, nüks ve mortaliteyi öngörmede bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.

64 inoperabl Kolanjiyosellüler karsinom tanılı hastayla yapılan bir çalışmada görüntülemelerinde dalaktaki aktivite tutulumunun karaciğer tutulumunu aştığı 11 hasta A

grubuna, karaciğer FDG tutulumunun dalak tutulumunu aştığı 53 hasta ise B grubuna dahil edilmiştir. Karaciğerden yüksek dalak tutulumunun genel sağkalımı saptamada bağımsız prediktör olduğu ve ölüm riskini yaklaşık 6 kat artırdığı saptanmıştır (HR 6.0153, %95 GA, 1.7193–21.0460, p: 0.0052) (130)

Evreleme amaçlı PET/BT görüntülemesi yapılmış 134 Mide Ca tanılı hastanın olduğu bir çalışmada dalaktaki SUVmax değeri karaciğere standardize edilmiş ve bu değer nüksüz sağkalım için bağımsız prediktör olduğu (p:0.018, HR:3.011, %95 GA:1.207–7.511), Platelet/Lenfosit oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (131)

Hemogramdan elde ettiğimiz inflamatuvar belirteçlere baktığımızda Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranlarının progresyon yada exitus görülen grupta diğer hastalara kıyasla daha yüksek, Lym değeri ve Lenfosit/Monosit oranının ise daha düşük olduğunu saptadık. Yaptığımız univaryant Cox regresyon analizinde Lym ve Neu değerlerinin, Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranlarının progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için prediktör olduğunu saptadık ancak hasta başına olay sayısı yetersiz olduğu için multivaryant analiz ile bağımsız prognostik faktör belirleyemedik.

Hematolojik ve solid tümörlerde birçok sistemik inflamasyon belirtecinin prognostik öngörücü olarak değerlendirildiği bilinmektedir. Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranının prognostik değeri konusunda görüş birliği bulunmamakla birlikte, bazı çalışmalarda bu belirteçlerin yüksek düzeylerde olmasının olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Solid tümörlerde Nötrofil/Lenfosit oranının prognoz üzerine etkisini inceleyen 100 çalışma ve 40.559 hastayı kapsayan bir metaanalizde Nötrofil/Lenfosit oranı için 4 eşik değerinin üzerindeki oranların kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (HR: 1,81 %95 GA: 1,67–1,97; p < 0.001) (132)

Wang ve arkadaşları 182 DBBHL hastasında Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Değerlendirme sonuçlarına göre yüksek Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit değerlerine sahip hastaların düşük değerlere sahip olanlara kıyasla daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde Platelet/Lenfosit oranı DBBHL hastalarında progresyonsuz sağkalım (HR:1.458 %95CI: 0.818-2.597; p:0.041) ve genel sağkalım (HR:1,549, %95CI: 0.868-2.763; p:0.038) açısından anlamlı bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiştir (133).

Diğer taraftan Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranının GS ve PS ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur.

Azuma ve arkadaşlarının yapmış olduğu 530 DBBHL tanılı hastadan oluşan çalışmada Nötrofil/Lenfosit oranı için eşik değer 5,2 olarak belirlenmiş ve bu eşik değere göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (134). Ancak bu sonuç çalışmada eşik değer benzer çalışmalara göre daha yüksek alınmasına bağlanmıştır. Bu hastalığın doğrudan lenfositleri etkilemesi, hastalarda konak bağışıklık sisteminin baskılanması gibi nedenlerle bu oranın lenfomalar için klinik sonuçları doğru yansıtamayabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda Nötrofil/Lenfosit, Platelet/Lenfosit ve Lenfosit/Monosit oranlarından elde ettiğimiz CBC skorunun progresyon gösteren ve exitus görülen grupta diğer hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu, CBC skorunun median değerinin progresyon olmayan grupta 0 puan, progresyon olan grupta 2 puan, exitus olmayan grupta 0 puan, exitus olan grupta 3 puan olduğunu saptadık. Yaptığımız univaryant cox regresyon analizinde bu skorlamanın progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı saptamada anlamlı bir gösterge olduğunu belirledik. Multivaryant analizi CBC skoru grupları için ayrı ayrı yeterli vaka olmaması nedeniyle değerlendiremedik.

Literatürde Feng X. ve arkadaşları 75 T-LBL tanılı hastayla Nötrofil/Lenfosit(≥ 3.3), Platelet/Lenfosit (≥ 200) ve Lenfosit/Monosit (≤ 2.8) oranlarını entegre ederek "CBC skoru" adlı bir model oluşturulmuş ve bu model, erişkin T-LBL hastalarını düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayırmıştır. Bu risk gruplarında 3 yıllık OS sırasıyla %84, %53 ve %30 olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizde Nötrofil/Lenfosit oranı PS için, Platelet/Lenfosit oranı GS için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır(135).

Toplam 224 makalenin değerlendirildiği bir sistematik analizde Platelet/Lenfosit oranı ile kolorektal kanser, mide kanseri ve özofagus kanseri arasında genel sağkalım açısından, Nötrofil/Lenfosit oranı ile özofagus SCC arasında hastalığa bağlı olaysız sağkalım açısından yüksek kanıt düzeyinde ilişki saptanmıştır (136)

Literatürde lenfoma hastaları için kabul edilmiş prognostik index olan R-IPi skoruna göre hastaları düşük riskli (0 puan), orta riskli (1-2 puan) ve yüksek riskli (≥ 3 puan) gruplara ayırıp bu gruplar arasında progresyon ve exitus açısından anlamlı fark var mı diye baktığımızda progresyon açısından anlamlı fark izlemedik (p:0,050). Exitus açısından sınırda anlamlı farklılık tespit ettik (p:0,048).

Çalışmamızda ayrıca ECOG performans skoru yükseldikçe hastaların progresyon ve ölüm riskinin arttığı ($p < 0,05$ ve $p:0,01$), Bulky kitle varlığının progresyon ve ölüm ile anlamlı ilişki gösterdiği ($p:0.027$, $p:0.002$) Extranodal tutulumun ise sadece ölüm ile anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur ($p:0,017$). Bu bulgular literatürde birçok çalışmanın bulguları ile örtüşmektedir.

ECOG skoru Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skorunun önemli bir bileşenidir ve prognostik bir değerlendirme faktörüdür. Yüksek ECOG skoruna sahip hastalar genellikle genel sağlık durumu kötü olan ve kötü prognoza sahip hastalardır.

Fan X. ve arkadaşları Primer İntestinal DBBHL tanılı 184 hasta ile, Liu Y. ve arkadaşları 213 DBBHL tanılı hasta ile yapmış oldukları çalışmada ECOG performans skorunun genel sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir(137,138).

Ekstranodal tutulum DBBHL da kötü prognoz ile ilişkilidir. 177 DBBHL tanısı almış ve rituksimab içeren kombine kemoterapi ile tedavi edilen hastaların dahil edildiği bir çalışmada ekstranodal tutulum sayısı bazında tek değişkenli analiz yapıldı. 2 veya daha fazla ekstranodal tutulumuna sahip hastalarda, 0 veya 1 bölge tutulumuna sahip hastalara kıyasla 3 yıllık genel sağkalım %55 vs. %79 ($P = 0.001$), 3 yıllık progresyonsuz sağkalım : %42 vs. %65 ($P = 0.001$) bulunmuştur. DBBHL hastalarında iki veya daha fazla ekstranodal tutulum bulunması, sağkalımın kötü olduğunu öngörmektedir(139).

Çalışmamızda LDH düzeyinin progresyon ve ölüm görülen grupta diğer hastalara kıyasla daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ancak univaryant Cox regresyon analizinde anlamlı saptanmamıştır. Bunun örneklem sayımızın düşük olmasından, ayrıca hasta başına olay sayısının yetersiz olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

LDH düzeyi tümör yükünün bir göstergesi olması nedeniyle birçok skorlama sisteminin içinde yer almıştır. LDH düzeyi arttıkça sağkalımın azaldığı literatürdeki birçok çalışmada belirtilmiştir. Zhang Z. ve arkadaşlarının 101 Primer gastrointestinal DBBHL tanılı hastayla yapmış olduğu çalışmada normal LDH düzeyine sahip hastalarda 5 yıllık sağkalım %90.9 iken yüksek LDH düzeylerine sahip hastalarda bu oran %63,6 bulunmuştur ($p:0,009$)(140). 352 Non Hodgkin lenfoma tanılı hastayla yapılan bir çalışmada yüksek LDH düzeylerinin hem univaryant hemde multivaryant analizde kötü sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır(141)

Çalışmamızın bir çok kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın örneklem büyüklüğünün küçük olması, retrospektif olması, tek merkezli çalışma olması ve takip süremizin kısa olması elde edilen sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Hasta sayısının

görece yetersiz olması bazı istatistiksel analizlerin yapılmasına engel oluşturmuştur. Pek çok potansiyel karıştırıcı faktör sonuçların güvenilirliğini etkileyebilmektedir. Ayrıca RES organlarında diffüz tutulumlar için histopatolojik doğrulamalar yapılmamıştır. Bu nedenle bulguların daha yüksek hasta sayılı, daha uzun takip süreleri ve ek parametreler ile doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

Bu çalışmada, Agresif Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı hastaların klinik özellikleri ile PET/BT görüntüleme ve laboratuvar verilerinin progresyon ve mortalite ile ilişkisi retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik bulgular arasında yüksek ECOG skoru (≥ 2), progresyon ve exitus riskini artıran bir faktör olarak gözlemlendi. Hastaların evreleme F-18 FDG PET/BT görüntülemelerinden elde edilen Dalak/Karaciğer SUVmean oranının, hem progresyon gelişen hem de exitus izlenen hasta grubunda; tedaviye yanıt veren ve yaşamını sürdüren hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca, vertebradan ölçülen Kemik İliği/Karaciğer SUVmean oranının da, progresyon gösteren hastalarda tedaviye yanıtı gruba göre daha yüksek olduğu belirlendi. Ancak regresyon analizinde bu iki oranın progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma etkisi izlenmedi. Bu sonucu hasta sayımızın ve hasta başına düşen olay (progresyon ve ölüm) sayısının düşük olmasına ve hastalarımızın takip süresinin kısa olmasına bağladık.

Extranodal tutulum ve bulky kitle varlığının, exitus gelişen hasta grubunda daha yüksek oranda görüldüğü ve her iki bulgunun da genel sağkalım açısından olumsuz prognostik faktörler olduğu saptandı. Ayrıca hastaların laboratuvar verilerinden elde edilen LDH düzeylerinin, literatürle uyumlu biçimde, hem progresyon hem de exitus izlenen hastalarda diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu belirlendi. Lenfosit düzeyinin yüksekliği, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından olumlu bir prognostik faktörken; nötrofil düzeyinin yüksekliği her iki sağkalım ölçütü için olumsuz bir prognostik faktör olarak değerlendirildi. Ayrıca Nötrofil/Lenfosit oranı ile Platelet/Lenfosit oranlarının progresyon ve exitus gelişen hasta grubunda daha yüksek, Lenfosit/Monosit oranının ise daha düşük olduğu saptandı. Bu değerler incelendiğinde, Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet/Lenfosit oranının, hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım açısından olumsuz prognostik faktörler olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu parametrelerden oluşturduğumuz CBC skoru modelinin hem tek değişkenli analizde gruplar arasında istatistiksel fark gösterdiğini hemde regresyon analizinde sağkalım için prognostik faktör olduğunu gözlemledik. Ayrıca, Kaplan–Meier sağkalım eğrilerinde, hastaların CBC skoru arttıkça sağkalım sürelerinin azaldığı gözlemlendi.

Rutin klinik pratikte yaygın olarak kullanılan R-IPI skorunun, progresyon açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark göstermediği, ancak exitus açısından sınırdan istatistiksel anlamlılık taşıyan bir fark gösterdiği belirlendi.

Lenfoma tanılı hastaların yönetiminde en kritik aşamalardan biri, standart tedaviye iyi yanıt verecek hastaların, yüksek riskli, kötü prognozlu ve daha agresif tedavi gereksinimi olan hastalardan doğru biçimde ayrıştırılmasıdır. Bu amaçla klinik pratikte kabul görmüş çeşitli prognostik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bulgularımız CBC skoru modelinin, mevcut uygulamada yaygın olarak kullanılan R-IPI skoruna kıyasla daha güçlü bir prognostik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu sonucun daha yüksek hasta sayılı ve daha uzun takip süreli çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Ek olarak, son dönem çalışmalardan elde edilen veriler, inflamasyonun tümör mikroçevresinin oluşumunda rol oynadığını, lenfomaların gelişimi, progresyonu ve tedavi yanıtı üzerinde belirleyici bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle inflamasyonun kontrol altına alınması, hem kanserin önlenmesi hem de tedavi etkinliğinin artırılması açısından kritik bir unsur olarak değerlendirilmektedir. FDG PET/BT görüntülemelerinde dalak ve kemik iliğinde diffüz artmış FDG tutulumu gösteren ve hemogramda yüksek CBC skoruna sahip olan, dolayısıyla progresyon ve mortalite riski yüksek hastalar daha erken dönemde tespit edilebilir. Bu sayede, bu hasta grubuna yönelik daha agresif ve hedefe yönelik tedavi stratejileri planlanabilir. Ayrıca bu hastalarda inflamasyonun kontrol altına alınması ve uygulanacak kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ile tedavi etkinliğinin artırılmasının mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBDO, Berti E, vd. 7. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. Temmuz 2022;36(7):1720-48.
2. Sağlam A, EsiN E, Hayran M, Boyraz B, Üner A. 8. Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. *Turk J Med Sci*. 31 Ekim 2018;48(5):1013-23.
3. Ansell SM, Armitage J. 19. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. Ağustos 2005;80(8):1087-97.
4. Armitage JO, Weisenburger DD. 20. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Ağustos 1998;16(8):2780-95.
5. Hui D, Proctor B, Donaldson J, Shenkier T, Hoskins P, Klasa R, vd. 22. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma*. Eylül 2010;51(9):1658-67.
6. El-Galaly TC, Villa D, Gormsen LC, Baech J, Lo A, Cheah CY. 39. FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions. *J Intern Med*. Ekim 2018;284(4):358-76.
7. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. 40. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology*. Ocak 1994;190(1):111-6.
8. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 19 Mart 2010;140(6):883-99.
9. Cruz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*. Ekim 2015;12(10):584-96.
10. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 19 Aralık 2002;420(6917):860-7.
11. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 24 Temmuz 2008;454(7203):436-44.
12. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol*. Ekim 2014;15(11):e493-503.
13. Hjalgrim H. 1. On the aetiology of Hodgkin lymphoma. *Dan Med J*. Temmuz 2012;59(7):B4485.
14. WILKS S. 3. Enlargement of the lymphatic glands and spleen (or, Hodgkin's disease) with remarks. *Guys Hosp Rep*. 1856;11:56-67.
15. Kaplan HS. 2. Hodgkin's disease: unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. *Cancer*. 15 Mayıs 1980;45(10):2439-74.
16. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, vd. 4. The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol*. Şubat 2000;13(2):193-207.
17. Burkitt DP. 5. Charles S. Mott Award. The discovery of Burkitt's lymphoma. *Cancer*. 15 Mayıs 1983;51(10):1777-86.
18. Hicks EB, Rappaport H, Winter WJ. Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer*. 1956;9(4):792-821.
19. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1966. 442 s. (National Research Council. Committee on Pathology. Atlas of tumor pathology, section 3, fasc. 8).

20. Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, vd. 6. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms Proposed by the International Lymphoma Study Group: *A Summary Version*. *Am J Clin Pathol*. 01 Mayıs 1995;103(5):543-60.
21. SEER [Internet]. [a.yer 22 Nisan 2025]. 9. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html
22. Polyatskin IL, Artemyeva AS, Krivolapov YuA. 10. Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): lymphoid tumors. *Arkh Patol*. 2019;81(3):59.
23. 11. Lichtman MA. *The Non-Hodgkin Lymphomas*. Williams Hematology, 7th ed. 2005;1407–1459. New York: McGraw-Hill.
24. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. 13. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. Kasım 2006;15(11):2069-77.
25. Kim CJ, Freedman DM, Curtis RE, Berrington de Gonzalez A, Morton LM. 14. Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers. *Leuk Lymphoma*. Ağustos 2013;54(8):1691-7.
26. Krishnan B, Morgan GJ. 15. Non-Hodgkin lymphoma secondary to cancer chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. Mart 2007;16(3):377-80.
27. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. 21. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol*. Ocak 2004;124(2):151-9.
28. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. 23. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. *Am Fam Physician*. 01 Haziran 2018;97(11):741-8.
29. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, vd. 24. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. Kasım 2015;171(4):530-8.
30. Yoo C, Yoon DH, Suh C. 25. Serum beta-2 microglobulin in malignant lymphomas: an old but powerful prognostic factor. *Blood Res*. Eylül 2014;49(3):148-53.
31. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. 26. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Ağustos 2004;22(15):3046-52.
32. Gong JZ, Snyder MJ, Lagoo AS, Vollmer RT, Dash RR, Madden JF, vd. 27. Diagnostic impact of core-needle biopsy on fine-needle aspiration of non-Hodgkin lymphoma. *Diagn Cytopathol*. Temmuz 2004;31(1):23-30.
33. Pappa VI, Hussain HK, Reznik RH, Whelan J, Norton AJ, Wilson AM, vd. 28. Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Eylül 1996;14(9):2427-30.
34. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. 29. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 12 Mayıs 2011;117(19):5019-32.
35. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, vd. 31. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 01 Ocak 2004;103(1):275-82.
36. Bacher U, Haferlach T, Alpermann T, Kern W, Schnittger S, Haferlach C. 33. Several lymphoma-specific genetic events in parallel can be found in mature B-cell neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer*. Ocak 2011;50(1):43-50.
37. Kim H, Kim HJ, Kim SH. 32. Diagnostic Approach for Double-Hit and Triple-Hit Lymphoma Based on Immunophenotypic and Cytogenetic Characteristics of Bone Marrow Specimens. *Ann Lab Med*. Eylül 2020;40(5):361-9.

38. Alburqueque-Melgarejo J, Roque-Quezada JC, Virú-Flores HM, Salcedo Davila E, Dulanto Moscoso J, De la Cruz-Vargas JA. 34. Triple Expressor Lymphoma: Presentation With Acute Paraparesis Due to Spinal Cord Compression. *Cureus*. Kasım 2022;14(11):e31237.
39. Riedell PA, Smith SM. 35. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer*. 15 Aralık 2018;124(24):4622-32.
40. Montes-Moreno S, Martinez N, Sanchez-Espiridión B, Díaz Uriarte R, Rodriguez ME, Saez A, vd. 36. miRNA expression in diffuse large B-cell lymphoma treated with chemoimmunotherapy. *Blood*. 28 Temmuz 2011;118(4):1034-40.
41. Takahara T, Nakamura S, Tsuzuki T, Satou A. 37. The Immunology of DLBCL. *Cancers*. 29 Ocak 2023;15(3):835.
42. Rosenberg SA. 38. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. Eylül 1977;61(6):1023-7.
43. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, vd. 41. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 Nisan 2005;11(8):2785-808.
44. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. 42. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol*. Kasım 1979;6(5):371-88.
45. Warburg O, Wind F, Negelein E. 43. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol*. 07 Mart 1927;8(6):519-30.
46. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KDM, von Schulthess GK, vd. 44. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging- do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*. Eylül 2004;232(3):823-9.
47. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, vd. 45. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 04 Temmuz 2013;122(1):61-7.
48. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Humbert O, Toubreau M, vd. 46. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Ağustos 2013;54(8):1244-50.
49. Fisher RI, Hubbard SM, DeVita VT, Berard CW, Wesley R, Cossman J, vd. 47. Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, histiocytic, or undifferentiated lymphoma. *Blood*. Temmuz 1981;58(1):45-51.
50. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. 48. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol*. Aralık 2015;39(6):1103-12.
51. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. 49. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 30 Eylül 1993;329(14):987-94.
52. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, vd. 50. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Mayıs 2010;28(14):2373-80.
53. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Marcheselli R, Pozzi S, Ferri P, vd. 54. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Temmuz 2010;21(7):1486-91.
54. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, vd. 51. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 01 Mart 2007;109(5):1857-61.

55. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, Hansen JW, Sehn LH, Wilson D, vd. 52. Outcome prediction by extranodal involvement, IPI, R-IPI, and NCCN-IPI in the PET/CT and rituximab era: A Danish-Canadian study of 443 patients with diffuse-large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. Kasım 2015;90(11):1041-6.
56. Olszewski AJ, Winer ES, Castillo JJ. 53. Validation of clinical prognostic indices for diffuse large B-cell lymphoma in the National Cancer Data Base. *Cancer Causes Control CCC*. Ağustos 2015;26(8):1163-72.
57. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, vd. 55. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 06 Şubat 2014;123(6):837-42.
58. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, vd. 56. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 24 Ocak 2002;346(4):235-42.
59. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, vd. 57. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Haziran 2005;23(18):4117-26.
60. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, vd. 58. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. Mayıs 2006;7(5):379-91.
61. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, vd. 60. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 15 Ocak 1994;83(2):435-45.
62. Cerny T, Borisch B, Introna M, Johnson P, Rose AL. 61. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs*. Kasım 2002;13 Suppl 2:S3-10.
63. Offner F, Samoilova O, Osmanov E, Eom HS, Topp MS, Raposo J, vd. 62. Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. *Blood*. 15 Ekim 2015;126(16):1893-901.
64. Nowakowski GS, Chiappella A, Witzig TE, Spina M, Gascoyne RD, Zhang L, vd. 63. ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol Lond Engl*. Temmuz 2016;12(13):1553-63.
65. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, vd. 64. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Mayıs 2019;37(15):1285-95.
66. Pfreundschuh M. 65. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 09 Aralık 2010;116(24):5103-10.
67. Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, vd. 66. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk Lymphoma*. Ocak 2012;53(1):43-9.
68. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, vd. 67. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. Mayıs 2011;12(5):460-8.
69. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, Puvvada SD, Persky D, Friedberg JW, vd. 68. Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Eylül 2016;34(25):2997-3004.

70. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, vd. 69. 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 Lond Engl*. 21 Aralık 2019;394(10216):2271-81.
71. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, vd. 70. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 02 Temmuz 1998;339(1):21-6.
72. Hertzberg M, Gandhi MK, Trotman J, Butcher B, Taper J, Johnston A, vd. 71. Early treatment intensification with R-ICE and 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM stem cell transplantation in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients and positive interim PET after 4 cycles of R-CHOP-14. *Haematologica*. Şubat 2017;102(2):356-63.
73. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, vd. 71. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 19 Ekim 2017;130(16):1800-8.
74. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, vd. 72. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Nisan 2014;32(10):1066-73.
75. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, vd. 73. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Kasım 2014;32(31):3490-6.
76. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, vd. 74. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Eylül 2010;28(27):4184-90.
77. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, vd. 75. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. Kasım 2013;98(11):1726-31.
78. Sehn LH, Salles G. 76. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 04 Mart 2021;384(9):842-58.
79. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, vd. 77. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet Lond Engl*. 19 Eylül 2020;396(10254):839-52.
80. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, vd. 78. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 28 Aralık 2017;377(26):2531-44.
81. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, vd. 79. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 03 Ocak 2019;380(1):45-56.
82. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, vd. 80. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. Ocak 2019;20(1):31-42.
83. Lin JK, Muffly LS, Spinner MA, Barnes JI, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. 81. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Ağustos 2019;37(24):2105-19.
84. Cheson BD. 82. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Mayıs 2011;29(14):1844-54.

85. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P, vd. 83. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol.* Aralık 2007;86(12):897-903.
86. Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, vd. 84. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* Ocak 2006;17(1):117-22.
87. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. 85. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* Ağustos 2009;50(8):1257-60.
88. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP, vd. 86. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 Eylül 2014;32(27):3048-58.
89. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, vd. 87. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 Şubat 2007;25(5):571-8.
90. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, vd. 88. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 Eylül 2014;32(27):3059-68.
91. Cheson BD. 89. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol.* Mart 2015;4(1):5.
92. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. 90. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* Mayıs 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S.
93. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, vd. 91. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Ocak 2009;45(2):228-47.
94. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, vd. 92. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 Temmuz 2017;28(7):1436-47.
95. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy | *Blood* | American Society of Hematology [İnternet]. [a.yer 04 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://ashpublications.org/blood/article/128/21/2489/35743/Refinement-of-the-Lugano-Classification-lymphoma>
96. Yang DH, Min JJ, Song HC, Jeong YY, Chung WK, Bae SY, vd. 93. Prognostic significance of interim ¹⁸F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Haziran 2011;47(9):1312-8.
97. Kwon SH, Kang DR, Kim J, Yoon JK, Lee SJ, Jeong SH, vd. 94. Prognostic value of negative interim 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Radiol.* Mart 2016;71(3):280-6.
98. Adams HJA, Kwee TC. 95. Prognostic value of interim FDG-PET in R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* Ekim 2016;106:55-63.
99. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, vd. 96. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 Temmuz 2018;36(20):2024-34.

100. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P, vd. 97. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Eylül 2013;40(9):1312-20.
101. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, vd. 98. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 07 Temmuz 2011;118(1):37-43.
102. Barrington SF, Zwezerijnen BGJC, de Vet HCW, Heymans MW, Mikhaeel NG, Burggraaff CN, vd. 99. Automated Segmentation of Baseline Metabolic Total Tumor Burden in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Which Method Is Most Successful? A Study on Behalf of the PETRA Consortium. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mart 2021;62(3):332-7.
103. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas RO, Biggi A, vd. 100. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Kasım 2014;41(11):2017-22.
104. Ceriani L, Milan L, Martelli M, Ferreri AJM, Cascione L, Zinzani PL, vd. 101. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 12 Temmuz 2018;132(2):179-86.
105. Song MK, Yang DH, Lee GW, Lim SN, Shin S, Pak KJ, vd. 102. High total metabolic tumor volume in PET/CT predicts worse prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients with bone marrow involvement in rituximab era. *Leuk Res*. Mart 2016;42:1-6.
106. SEER [Internet]. [a.yer 01 Mayıs 2025]. Non-Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts. Erişim adresi: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
107. SEER [Internet]. [a.yer 01 Mayıs 2025]. Diffuse Large B-Cell Lymphoma - Cancer Stat Facts. Erişim adresi: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
108. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care*. Aralık 2016;43(4):661-75.
109. Huntington SF, Svoboda J, Doshi JA. 103. Cost-effectiveness analysis of routine surveillance imaging of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Mayıs 2015;33(13):1467-74.
110. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, vd. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Şubat 2015;42(2):328-54.
111. Kinahan PE, Fletcher JW. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. Aralık 2010;31(6):496-505.
112. Weber WA, Ziegler SI, Thödtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Kasım 1999;40(11):1771-7.
113. Nakamoto Y, Zasadny KR, Minn H, Wahl RL. Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *Mol Imaging Biol*. Mart 2002;4(2):171-8.
114. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, vd. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 12 Temmuz 2021;6:263.
115. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 19 Mart 2010;140(6):871-82.
116. Ritter B, Greten FR. Modulating inflammation for cancer therapy. *J Exp Med*. 03 Haziran 2019;216(6):1234-43.
117. Carbone A, Tripodo C, Carlo-Stella C, Santoro A, Gloghini A. The role of inflammation in lymphoma. *Adv Exp Med Biol*. 2014;816:315-33.
118. Calabretta E, d'Amore F, Carlo-Stella C. Immune and Inflammatory Cells of the Tumor Microenvironment Represent Novel Therapeutic Targets in Classical Hodgkin Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 05 Kasım 2019;20(21):5503.

119. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, vd. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol.* Mayıs 2009;10(5):501-7.
120. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, Brown PH, Burn J, Cook NR, vd. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* Ocak 2015;26(1):47-57.
121. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01 Aralık 2005;23(34):8606-12.
122. Bonovas S, Nikolopoulos G, Sitaras NM. Statins and reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection: further evidence is warranted. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 Kasım 2013;31(32):4160.
123. Zong L, Chen K, Jiang Z, Chen X, Sun L, Ma J, vd. Lipoxin A4 reverses mesenchymal phenotypes to attenuate invasion and metastasis via the inhibition of autocrine TGF- β 1 signaling in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res CR.* 11 Aralık 2017;36:181.
124. Wang Z, Cheng Q, Tang K, Sun Y, Zhang K, Zhang Y, vd. Lipid mediator lipoxin A4 inhibits tumor growth by targeting IL-10-producing regulatory B (Breg) cells. *Cancer Lett.* 10 Ağustos 2015;364(2):118-24.
125. El-Haddad G, Zhuang H, Gupta N, Alavi A. Evolving role of positron emission tomography in the management of patients with inflammatory and other benign disorders. *Semin Nucl Med.* Ekim 2004;34(4):313-29.
126. Kaddu-Mulindwa D, Altmann B, Held G, Angel S, Stilgenbauer S, Thurner L, vd. FDG PET/CT to detect bone marrow involvement in the initial staging of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma: results from the prospective, multicenter PETAL and OPTIMAL>60 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Ekim 2021;48(11):3550-9.
127. Zhao Z, Zhou Y, Yao X, Ge S, Sang S, Yang Y, vd. Prognostic significance of diffuse increased fluorine-18-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) uptake within the reticuloendothelial system in lymphoma patients. *Quant Imaging Med Surg.* 01 Eylül 2024;14(9):6374385-6385.
128. Kim SY, Moon CM, Yoon HJ, Kim BS, Lim JY, Kim TO, vd. Diffuse splenic FDG uptake is predictive of clinical outcomes in patients with rectal cancer. *Sci Rep.* 04 Şubat 2019;9(1):1313.
129. Salaun PY, Gastinne T, Bodet-Milin C, Campion L, Cambefort P, Moreau A, vd. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 01 Kasım 2009;36(11):1813-21.
130. Pak K, Kim SJ, Kim IJ, Kim DU, Kim K, Kim H, vd. Splenic FDG uptake predicts poor prognosis in patients with unresectable cholangiocarcinoma. *Nucl Nucl Med.* 2014;53(2):26-31.
131. Yoon HJ, Kim BS, Moon CM, Yoo J, Lee KE, Kim Y. Prognostic value of diffuse splenic FDG uptake on PET/CT in patients with gastric cancer. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196110.
132. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, vd. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* Haziran 2014;106(6):dju124.
133. Wang S, Ma Y, Sun L, Shi Y, Jiang S, Yu K, vd. Prognostic Significance of Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *BioMed Res Int.* 2018;2018(1):9651254.
134. Azuma Y, Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Tsubokura Y, vd. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) fails to predict outcome of diffuse large B cell lymphoma. *Leuk Res Rep.* 25 Mayıs 2019;12:100173.
135. Feng X, Li L, Wu J, Zhang L, Sun Z, Li X, vd. Complete Blood Count Score Model Integrating Reduced Lymphocyte-Monocyte Ratio, Elevated Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Elevated Platelet-Lymphocyte Ratio Predicts Inferior Clinical Outcomes in Adult T-Lymphoblastic Lymphoma. *The Oncologist.* Kasım 2019;24(11):e1123-31.

136. Zhang YY, Liu FH, Wang YL, Liu JX, Wu L, Qin Y, vd. Associations between peripheral whole blood cell counts derived indexes and cancer prognosis: An umbrella review of meta-analyses of cohort studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 01 Aralık 2024;204:104525.
137. Liu Y, Sheng L, Hua H, Zhou J, Zhao Y, Wang B. A Novel and Validated Inflammation-Based Prognosis Score (IBPS) Predicts Outcomes in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Manag Res*. 13 Temmuz 2023;15:651-66.
138. Fan X, Zang L, Zhao BB, Yi HM, Lu HY, Xu PP, vd. Development and validation of prognostic scoring in primary intestinal diffuse large B-cell lymphoma: a single-institution study of 184 patients. *Ann Transl Med*. Ekim 2021;9(20):1542.
139. Nair CK, Kurup AR, Manuprasad A, Shenoy PK, Raghavan V. Pattern of extranodal involvement and its impact on survival in diffuse large B-cell lymphoma from a tertiary cancer center in rural India. *J Cancer Res Ther*. 2021;17(4):938-42.
140. Zhang S, Wang L, Yu D, Shen Y, Cheng S, Zhang L, vd. Localized primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma received a surgical approach: an analysis of prognostic factors and comparison of staging systems in 101 patients from a single institution. *World J Surg Oncol*. 15 Ağustos 2015;13:246.
141. Osterman B, Jonsson H, Tavelin B, Lenner P. Non-Hodgkin's lymphoma in northern Sweden. Prognostic factors and response to treatment. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1993;32(5):507-15.