



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALARDA İNTERİM PET/BT
GÖRÜNTÜLEMESİNDE YANIT DEĞERLENDİRME
KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gündüzalp Buğrahan Babacan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALARDA İNTERİM PET/BT
GÖRÜNTÜLEMESİNDE YANIT DEĞERLENDİRME
KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gündüzalp Buğrahan Babacan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Müge Öner Tamam

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Birlikte çalıştığımız zaman diliminde uzmanlık tezim, yürüttüğümüz diğer çalışmalar ya da hekimlik konusunda her sorumda kapısı her zaman bana açık olan, günün her saatinde çekinmeden ulaşabildiğim, bana yardımcı olmak için elinden geleni yapan, akademik anlamda ve hekim olarak yetişmemde emeği büyük olan tez danışmanım Doç. Dr. Müge Öner Tamam'a,

Eğitim ve idari sorumlumuz, onca görevinin arasında büyük bir sabır ve gayret ile asistanlık eğitimime büyük katkılar sağlayan ve akademik anlamda beni her zaman cesaretlendiren Prof. Dr. Tamer Özülker'e,

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren, usta-çırak ilişkisinin ötesinde bana hem bilimsel hem de sosyal anlamda gerçek bir arkadaş ve abi gibi yaklaşan Doç. Dr. Savaş Karyağar ve arkadaşlığımızın ötesinde başarıları ile bana rol model olan, birlikte çalıştığımız dönem için kendimi şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Osman Güven'e,

Uzmanlık eğitimimin neredeyse yarısını yanında geçirdiğim, teknik ve tıbbi bilgileri ile beni hep etkilemiş, iyi bir hekim-nükleer tıp doktoru olacak isem buna katkısının büyük olduğunu düşündüğüm. Uzman doktor olduktan sonra teknik konularda emekli olsa bile peşini bırakmayacağı Uzm. Dr. Mehmet Mülazımoğlu'na,

Doğruyu öğrenebilmem ve doğrusunu yapabilmem için tüm enerjileri ile asistanlığım süresince bana hep yardım eden Doç. Dr. Filiz Özülker ve Doç. Dr. Sevda Sağlamlınar Karyağar'a,

Tecrübeleri ile bana büyük katkıları olan kliniğimiz uzman hekimleri Ercan Uyanık, Özgür Eker, Şerafettin Hacımahmutoğlu ve Şeyma Ekmekçi'ye,

Birlikte hastane içinde ve dışında asistanlık dönemini birlikte geçirdiğimiz yan yana çalışmak ve öğrenmekten keyif aldığım her biri birbirinden kıymetli asistanlık arkadaşlarım Uzm. Dr. Osman Kanatsız, Uzm. Dr. Seray Saraçoğlu, Dr. Safiye Cengiz, Dr. Oğuzhan Şahin, Dr. Merve Nur Acar Tayyar, Dr. Mehmet Can Şahin, Dr. Ayşe Vergili, Dr. Fatih Gürleyen ve Dr. İbrahim Köprülü'ye,

Emekleri ile bir bütünün hiç bozulmamasını sağlayan, kliniğimizin tüm medikal fizik uzmanları, hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri, personellerine,

Son olarak, on beş yıllık birlikteliğimizin her anında her başarısızlıkta ve başarıda sonsuz sevgisi ve desteğiyle yanımda olan eşim Kübra'ya, hayatım boyunca her zaman arkamda olan, kadim destekçilerim aileme sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NON HODGKİN LENFOMA	2
2.1.1. Anatomi, Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Etiyoloji.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Non Hodgkin Lenfoma Sınıflaması	7
2.2. BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA	8
2.2.1. B Hücre Kökenli Lenfomaların Sınıflaması ve Tanımı	8
2.2.2. Morfoloji ve Genetik.....	9
2.2.3. Tanı ve Evreleme	11
2.2.4. Prognoz	13
2.2.5. Tedavi.....	16
2.2.6. Relaps-Refrakter Hastalığın Tedavisi	18
2.2.7. Tedaviye Yanıt Değerlendirme	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. ETİK İLKELER	23

3.2.	ÇIKAR ÇATIŞMASI BİLDİRİMİ	23
3.3.	HASTA SEÇİMİ	24
3.4.	ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	25
3.5.	PATOLOJİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	26
3.6.	PROGNOSTİK TESTLER VE SAĞKALIM VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	27
3.7.	F-18 FDG PET/BT MOLEKÜL HAZIRLIĞI, GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ VE HASTA HAZIRLIĞI.....	27
3.8.	F-18 FDG PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	28
3.9.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4.	BULGULAR	33
4.1.	HASTA KARAKTERİSTİKLERİ.....	33
4.1.1.	Hastaların Genel Bilgileri	33
4.1.2.	Hastalara Ait Patoloji Verileri.....	33
4.1.3.	Hastalara Ait Prognostik Skorlama Sonuçları	35
4.2.	F-18 FDG PET/BT BULGULARI	36
4.3.	PROGNOSTİK BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRMASI.....	45
5.	TARTIŞMA	48
5.1.	LİMİTASYONLAR	55
6.	SONUÇLAR.....	56
	KAYNAKÇA	57

KISALTMALAR

BBHL	Büyük B hücreli lenfoma
BCL	B hücreli lenfoma
bPET	Başlangıç (bazal) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi
BSREM	Blok Sıralı Beklenti Maksimizasyonu
CAR-T	Kimerik antijen reseptörü modifiye edilmiş otolog T hücreleri
CD	Başkalaşım kümesi
CEOP	Siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednisolon
CHOP	Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon
C-Myc	Hücrel myelositomatozis (Cellular Myelocytomatosis)
CRP	C- reaktif protein
DBBHL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DHL	Double hit lenfoma
EAA	Eğri altında kalan alan
EBMT	Avrupa Kemik İliği ve Kan Transplantasyon Birliği
ECOG	Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)
EOT	Tedavi sonu (end of treatment)
F-18	Flor-18
FDG	Florodeoksiglukoz
GM	Germinal merkez
GMD	Germinal merkez dışı
GSK	Genel sağkalım
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri
iPET	İnterim pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi
IPI	Uluslararası prognostik endeks (International Prognostic Index)
IRF4	İnterferon düzenleyici faktör 4
IV	İntra venöz
IWG	Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group)
LDH	Laktat dehidrojenaz

NGS	İleri jenerasyon sekanslama (Next Generation Sequencing)
MIP	Maksimum Yoğunluklu Projeksiyon (Maximum Intensity Projection)
MY	Minor yanıt
MTV	Metabolik tümör volümü
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
OSEM	Sıralı Alt Grup Beklenti Maksimizasyonu
RECIST	Solid tümörlerde yanıt kriterleri
PERCIST	Solid tümörlerde PET yanıt kriterleri
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi
PH	Progresif hastalık
PSF	Nokta Yayma İşlevi
PSK	Progresyonsuz sağkalım
PY	Parsiyel yanıt
RECIL	Lenfomalarda tedavi yanıt kriteri (Response evaluation criteria : Lymphoma)
ROC	Alıcı işletim karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)
ROI	İlgi Alanı (Region of Interest)
R-IPI	Revize edilmiş uluslararası prognostik endeks
RT	Radyoterapi
SH	Stabil hastalık
SUV	Standardize edilmiş tutulum değeri
SUV_{max}	En yüksek Standardize edilmiş tutulum değeri
SUV_{mean}	Ortalama Standardize edilmiş tutulum değeri
SUV_{peak}	Standardize edilmiş tutulum tepe değeri
THL	Triple hit lenfoma
TLG	Total lezyon glikolizi
TY	Tam yanıt
VCAR	Bilgisayar destekli hacimsel raporlama
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
WHO HAEM5	Dünya Sağlık Örgütü Hematolojik Hastalıklar Tanımlaması 5. Sürümü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Başlıca Etiyolojik Nedenler	5
Tablo 2. WHO 2008 Non Hodgkin Lenfoma sınıflandırması.....	7
Tablo 3. WHO HAEM5 B Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar	8
Tablo 4. Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Sınıflaması	12
Tablo 5. Revize edilmiş Ann-Arbor sınıflaması (Lugano evreleme sınıflaması)	14
Tablo 6. Uluslararası Prognostik Endeks Puanlama Sistemi.....	15
Tablo 7. Prognostik Sınıflamalar ve Sağkalım Öngörülleri	15
Tablo 8. Deauville skorlama sistemi	19
Tablo 9. Lugano Tedavi Yanıt Kriterleri.....	20
Tablo 10. RECIL Tedavi Yanıt Kriterleri	21
Tablo 11. Tedavi Yanıt Kriterlerinin Kategorize Edilme Şeması	31
Tablo 12. Double-Triple Ekspresör Lenfoma Ekstranodal Hastalık İlişkisi.....	35
Tablo 13. Kategorik değişkenlerin progresyon ve sağkalım durumu.....	35
Tablo 14. PET/BT sürekli değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri	37
Tablo 15. Sürekli PET/BT değişkenleri için karşılaştırmalı ROC analiz sonuçları ..	39
Tablo 16. Sürekli PET Değişkenlerine Ait Cox Regresyon Analizi	40
Tablo 17. Tedavi Yanıt Kriterlerine Göre Hastaların İnterim PET Dağılımı.....	41
Tablo 18. İki Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Verileri ve Tedavi Yanıt Kriterleri ...	42
Tablo 19. Farklı Tedavi Yanıt Kriterlerine Göre Sağkalım Verilerinin Analizi	43
Tablo 20. Genel Sağkalım İlişkili Çok Değişkenli Regresyon Analizi.....	47
Tablo 21. Progresyonsuz Sağkalım İlişkili Çok Değişkenli Regresyon Analizi.....	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Lenfatik sistem anatomisi	4
Şekil 2. Dünya Kanseri İstatistikleri (Melanom olmayan deri tümörleri hariç)	6
Şekil 3. Türkiye Kanseri İnsidans-Mortalite Verileri	7
Şekil 4. BBHL WHO 2022 Rehberi ve Önceki Sürüme Göre Değişiklikler.....	9
Şekil 5. Hans sınıflaması	10
Şekil 6. Çalışmadaki hastaların MIP Görüntüleri Üzerinden Ann-Arbor Evrelemesi	14
Şekil 7. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	25
Şekil 8. Çalışmanın Temsili Akış Şeması ve Görsel Özü.....	26
Şekil 9. PET/BT Değerlendirmesi Farklı SUVmax Eşik Değerleri.....	29
Şekil 10. Hastalık Orijini ile Oluşturulan Kaplan-Meier Analizi	34
Şekil 11. PET/BT Sürekli Değişkenleri için ROC Eğrileri.....	38
Şekil 12. PET/BT Sürekli Değişkenleri için ROC Eğri Analizleri.....	39
Şekil 13. $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}^{\text{yüzdesel}}$ değişkeni 2 yıllık PSK üzerinden elde edilen ROC eğrisi.	41
Şekil 14. İnterim PET/BT’de Hedef Lezyonlara Ait ROC Eğrisi İstatistikleri	43
Şekil 15. Diffüz Akciğer Bulgusu Kaplan-Meier Eğrileri	44
Şekil 16. MTV ve BT Değişim Değerlerinin Saçılımsal Grafiği.....	45
Şekil 17. Başlangıç PET/BT’de MTV ve BT Parametreleri İçin Saçılımsal Grafik ..	45
Şekil 18. Prognostik Belirteçlerin Genel Sağkalım Kaplan-Meier Eğrileri.....	46
Şekil 19. Prognostik Belirteçlerin Progresyonsuz Sağkalım Kaplan-Meier Eğrileri.	47

ÖZET

AMAC: Büyük B hücreli lenfoma hastalarında kemo-immünoterapi sürmekte iken tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla yapılan interim (ara) PET/BT görüntülemesinde kullanılan literatürdeki farklı tedavi yanıt kriterleri (Lugano, RECIL, Peking, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, qPET) ve tüm vücut MTV parametresi üzerinden oluşturulan yanıt kriterinin (ΔTMTV) sağkalım verileri üzerindeki öngörü güçlerinin karşılaştırması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Evreleme ve standart tedavi rejimi R-CHOP (rituksimab ile birlikte CHOP benzeri rejimler) ile üç veya dört kür tedavi sonrası ara değerlendirme amacıyla interim F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapılmış 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların PET/BT görüntülemelerindeki metabolik ve anatomik verileri ile elde edilen tedavi yanıt kriterleri sonuçları belirlendi. Tedavi öncesi dönemdeki klinik-laboratuvar bilgileri ve patolojik verileri elde edildi. Tüm veriler ile genel sağkalım (GSK) ve takip görüntülemeleri ile elde edilen progresyonsuz sağkalım (PSK) sonuçları arasındaki ilişkileri incelemek Cox regresyon analizleri yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma için Harrell's c-göstergesi kullanıldı. Ayrıca sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin eşik değerlerinin belirlenebilmesi için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrileri kullanıldı.

BULGULAR: Tedavi yanıt değerlendirmelerinin karşılaştırmasında GSK üzerinde en üstün öngörü gücüne sahip kriter $\Delta\text{SUV}_{\text{max66}}$, PSK için en üstün öngörü gücüne sahip tedavi yanıt kriteri ise $\Delta\text{SUV}_{\text{max75}}$ olarak tespit edildi. İki yıllık PSK için en yüksek sensitivite değerine sahip yanıt kriteri $\Delta\text{SUV}_{\text{max66}}$ iken, en yüksek doğruluk değerine sahip yanıt kriteri Peking olarak belirlendi. Yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde iki ve daha fazla organda ektranodal tutulum varlığı PSK ve GSK açısından bağımsız prediktör olarak tespit edildi.

SONUÇ: Yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede büyük B hücreli lenfoma hastalarında PSK ve GSK verileri üzerinde $\Delta\text{SUV}_{\text{max66}}$ literatürde tanımlanmış yanıt kriterleri arasında en üstün öngörü gücüne sahip kriter olarak belirlenmiştir. Bizim verilerimize göre belirlenmiş olan $\Delta\text{SUV}_{\text{max75}}$ 'in PSK açısından bütün yöntemlere üstün olduğu tespit edildi. Bu sonuç interim PET bazlı tedavi kararı verilen durumlarda

değerlendirme aşamasında bu kriterin kullanımı ile daha iyi sağkalım çıktıları elde edilebileceğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: F-18 FDG PET BT, İnterim PET, Lugano, RECIL, Peking, Delta SUVmax, MTV



ABSTRACT

AIM: The aim of this study was to compare the predictive value of different treatment response criteria in the literature (Lugano, RECIL, Peking, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, qPET) and the response criterion based on the whole body MTV parameter (ΔTMTV) used in interim PET/CT imaging to evaluate the treatment response and to determine how to adjust the treatment while chemotherapy treatment is ongoing in patients with large B-cell lymphoma.

MATERIAL AND METHODS: We included 102 patients who underwent interim F-18 FDG PET/CT imaging for staging and interim evaluation after three or four cycles of treatment with the standard treatment regimen R-CHOP (CHOP-like regimens with rituximab). The metabolic and anatomical data of the patients on PET/CT imaging and the results of the treatment response criteria obtained were determined. Pre-treatment clinical-laboratory data and pathological data were obtained. Cox regression analyses were performed to examine the relationships between all data and overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) results obtained by follow-up imaging. Harrell's c-indicator was used for comparison between groups. Kaplan-Meier method was also used in survival analyses. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine the threshold values of continuous variables.

RESULTS: In the comparison of treatment response evaluations, the criterion with the highest predictivity on OS was $\Delta\text{SUV}_{\text{max66}}$, and the treatment response criterion with the highest predictivity for PFS was $\Delta\text{SUV}_{\text{max75}}$. The response criterion with the highest sensitivity for two-year PFS was $\Delta\text{SUV}_{\text{max66}}$, while the response criterion with the highest accuracy value was Peking. In multivariate Cox regression analysis, the presence of extranodal involvement in two or more organs was found to be an independent predictor for PFS and OS.

CONCLUSION: In the performed comparative evaluation, $\Delta\text{SUV}_{\text{max66}}$ was determined as the criterion with the highest predictivity among the response criteria defined in the literature on PFS and OS data in patients with large B-cell lymphoma. According to our data, $\Delta\text{SUV}_{\text{max75}}$ was found to be superior to all methods in terms of PFS. This result implies that better survival outcomes can be obtained by using this

criterion at the evaluation stage in cases where an interim PET-based treatment decision is made.

KEYWORDS: 18-F FDG PET CT, Interim PET, Lugano, RECIL, Peking, Delta SUV_{max}, MTV



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma retiküloendotelyal sistemin lenfopoetik kısmının neoplastik süreci olarak tanımlanmıştır. Bu süreç tek bir hücre tipinin esasen homojen bir popülasyonunda meydana gelen, değişen derecelerde farklılaşmış lenfositik veya histiyositik serilerin hücrelerini içerir. Histolojik tutulumun karakteri ya difüz (tek tip) ya da nodülerdir ve tutulumun dağılımı bölgesel ya da sistemik (genel) olabilir; ancak süreç temelde çok merkezli bir karaktere sahiptir (1). Non-Hodgkin Lenfomalar (NHL), Hodgkin lenfomalardan çok daha az öngörülebilir olan ve ektranodal bölgelere yayılma eğilimi çok daha fazla olan heterojen bir lenfoproliferatif malignite grubudur. NHL vakalarının yaklaşık %25'i ektranodal lokalizasyonlarda ortaya çıkar ve bunların çoğu hem nodal hem de ektranodal bölgeleri tutar (2).

Non-Hodgkin Lenfoma tanısı almış hastalar için hastalığın yaygınlığının gösterilmesi, tedavi yanıt değerlendirmesi ve hastalık nüksünün tespitinde Flor-18 Florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi (PET/BT) doğruluğu yüksek ve rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. İnterim (ara) PET/BT (iPET) görüntülemesi hastaların kemoterapiye yanıtının belirlenmesinde ve tedavi planlamasında etkin rol oynamaktadır (3–6). Kemoterapi yanıtına göre hastaların tedavi süreci uzatılabilmekte, daha erken evrede alternatif daha agresif tedavilere yönlendirilmesi gerekliliğini öngörebilmektedir (7–9).

Tedavi yanıt değerlendirmesinde, Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) tarafından tanımlanmış, FDG PET/BT'nin karaciğer ve mediastinal kan havuzu parametrelerini baz alarak değerlendirme yapan Deauville skorlama sistemini temel olarak hesaplama yapan Lugano tedavi yanıt kriterleri kullanılmaktadır (10). Ancak IWG 2017 yılında Lenfomalarda tedavi yanıt kriteri (RECIL) kriterlerini yayınlamış ve bu yeni kriterin önerdiği yeni alt grupların homojen hasta grupları üzerinde incelenmesi gerektiği vurgusu yapılmıştır (11). Ayrıca literatürde farklı gruplar tarafından farklı metodlar ile oluşturulan Peking, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, quantitatif PET (qPET) gibi farklı tedavi yanıtı değerlendirme kriterleri de mevcuttur(12–15). Ancak bu farklı kriterlerin sağkalım verileri üzerindeki öngörü güçlerinin karşılaştırmasını yapan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada iPET aşamasında farklı tedavi yanıt kriterlerinin sağkalım üzerindeki öngörü güçlerinin karşılaştırılması, mevcut yanıt kriterlerinin yanı sıra elde edilen veriler ile oluşturulan iki PET/BT görüntülemesi arasındaki toplam metabolik tümör volümü (MTV) arasındaki değişim ($\Delta\text{ToplamMTV}$) değişkeni üzerinden elde edilen yüzdesel değişim oranının bir kriter olarak düzenlenip diğerleri ile karşılaştırılması, tedavi öncesi başlangıç PET/BT (bPET) ve iPET ile elde edilen diğer değişkenler ve klinik-histopatolojik verilerin sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NON HODGKİN LENFOMA

2.1.1. Anatomi, Tanım ve Tarihçe

Anatomik ve fizyolojik dengenin kritik bir bileşeni olan lenfatik sistem, bağışıklık ve sıvı dengesinde önemli rol oynamaktadır. Lenfatik sistem lenfatik damarlar, lenf nodları ve lenfoid organlardan oluşmakla birlikte vücudumuzda pek çok organda lenfoid dokular bulunmaktadır (Şekil 1). Başlıca lenfatik dokular şu şekilde sıralanabilir:

Lenf nodları: Başlıca mediastinal, abdominal ve pelvik alanlar olmak üzere tüm vücutta yaygın dağılım gösteren, küçük boyutlu, fasulye benzeri şekilli soliter yapıda hücre topluluklarıdır. Lenfatik damarlar zinciri ile birbirlerine bağlantılıdır.

Dalak: Anatomik olarak abdominal bölge sol üst kadranda yerleşimli, lenfatik hücrelerin üretiminde ve hasarlı eritrositlerin, bakterilerin filtrasyonunda rol alan solid organdır.

Kemik iliği: Lenfositler de dahil olmak üzere kan hücre komponentlerinin kök hücrelerinin yer aldığı genellikle uzun kemiklerin içinde yer alan süngersi yapıdır.

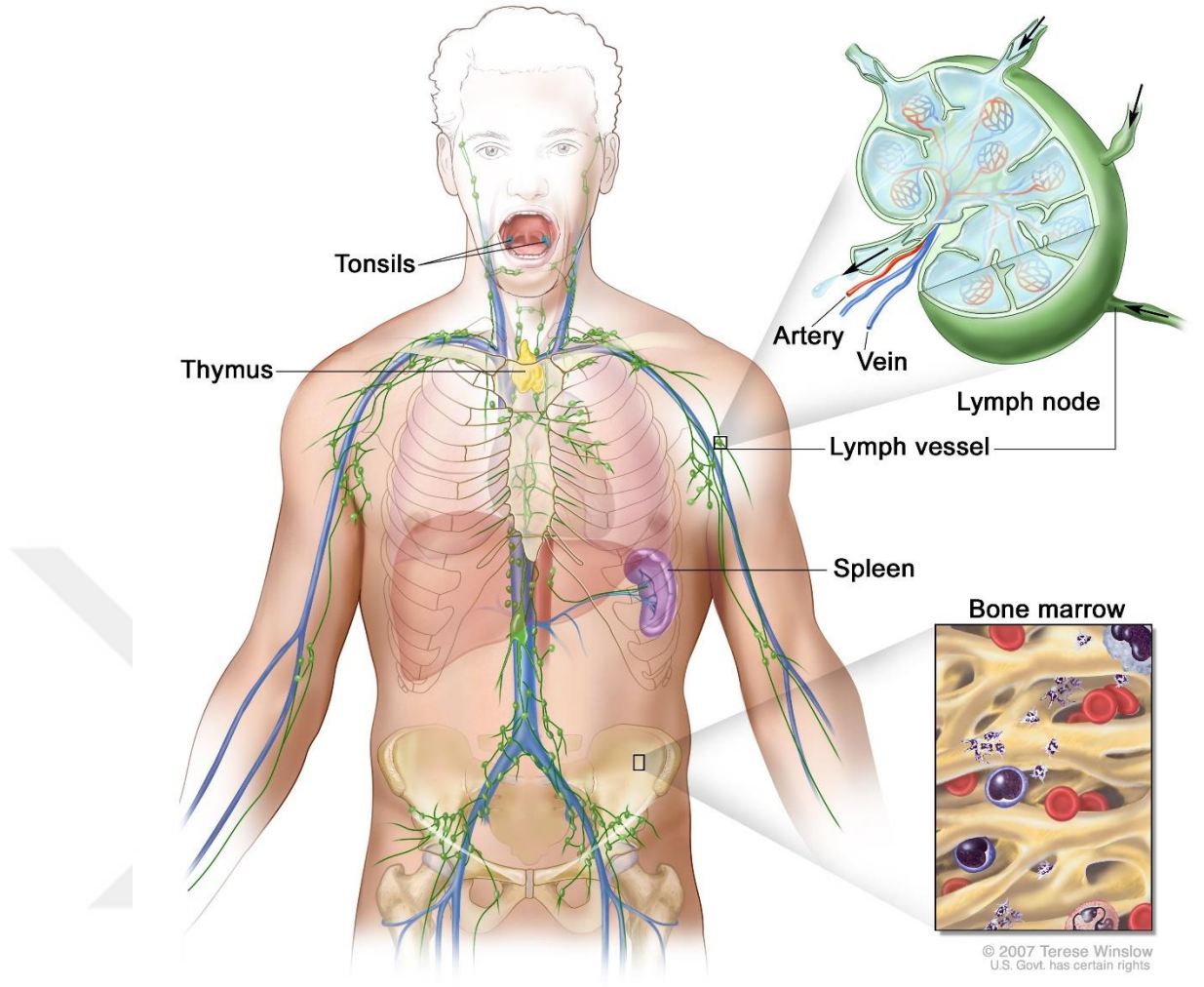
Waldeyer halkası ve adenoid tonsiller: Baş ve boyun bölgesinde oral kavite etrafında yerleşimli immün sistem ilişkili yapılardır. Genellikle soluk ve yutma yolu ile alınan patojenlere karşı immünitede rol alırlar.

Timus: Anterior mediastinal alanda yer alan T lenfositlerin matürasyonunun tamamlanmasında rol alan solid organdır.

Sindirim sistemi ve diğer: Mide başta olmak üzere bütün sindirim sistemi kendi lenfatik sistemine sahiptir.

Lenfoma immün sistemin solid tümörü olarak tanımlanmaktadır (16). Hastalık ilk kez 19. Yüzyılın başlarında İngiliz patolog Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmıştır (17).

Lenfomaların sınıflaması 1956 yılında Henry Rappaport tarafından Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfomalar olarak tanımlanmıştır. Non Hodgkin Lenfoma (NHL) tanımı ve tipik foliküler paternden farklı görünümdeki lenfoid hücrelerin tanımlanması ilk kez bu sınıflandırmada ortaya çıkmıştır (18). Bu sınıflandırma sisteminin üzerine günümüze dek pek çok farklı sınıflama sistemleri kullanılmış olup, bunların en günceli Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanmış hematolojik hastalıkların revize edilmiş 5. Sürüm sınıflandırma sistemidir (WHO HAEM 5) (19–22).



Şekil 1. Lenfatik sistem anatomisi

Şekil açıklamaları: Artery: Arter, Bone Marrow: Kemik iliği, Lymph Node: Lenf nodları, Lymph vessel: Lenfatik damar, Spleen: Dalak, Thymus: Timus, Tonsils: Tonsiller, Vein: Ven **Not:** Görselin telif hakları Terese Winslow U.S. Govt. 'a ait olup yeniden yayınlama alınan izin belgesi ek belgeler kısmında belirtilmiştir.

2.1.2. Etiyoloji

Konjenital ve edinilmiş immün yetmezlik durumları NHL gelişiminde en güçlü risk faktörleridir. Konjenital etkenlerin başında ataksi-telenjiektazi, Wiskott Aldrich sendromu, yaygın değişken hipogamaglobulinemi, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom, ciddi immün yetmezlik sendromu ve diğer genetik nedenler gelirken, viral-bakteriyel etkenler, tütün kullanımı, kimyasallar ve diyet edinsel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (23–30) (Tablo 1).

Tablo 1. Başlıca Etiyolojik Nedenler

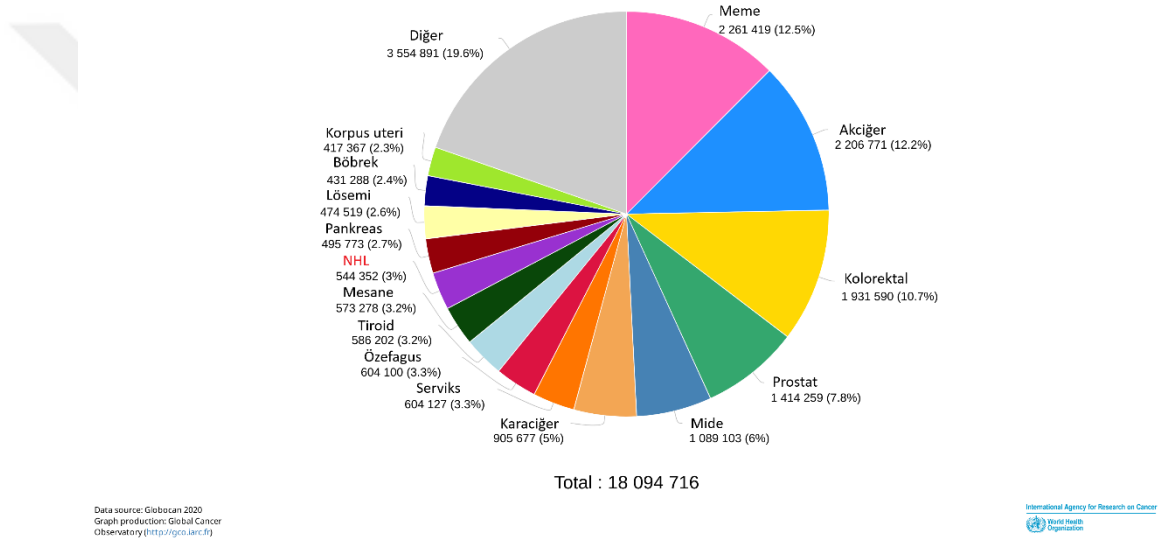
Enfeksiyöz Ajan	Lenfoid Malignite
Epstein-Barr virüs	Burkitt lenfoma
	Post-organ transplant lenfoma
	Primer SSS Diffüz büyük B hücreli lenfoma
	Hodgkin lenfoma
	Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma/nazal tip
HTLV-1	Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma
HIV	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
	Burkitt lenfoma
Hepatit C virüs	Lenfoplazmasitik lenfoma
Helikobakter pylori	Gastrik MALT lenfoma
Human herpesvirus 8	Primer efüzyon lenfoması
	Multisentrik Castleman Hastalığı
Kalıtsal İmmünyetmezlikler	Otoimmün Hastalıklar
Klinefelter sendromu	Sjögren sendromu
Chediak Higashi Sendromu	Çölyak hastalığı
Ataksi-Telenjiektazi	Romatoid artrit ve SLE
Wiskott-Aldrich Sendromu	
Common variable immün yetmezlik	
Kazanılmış İmmünyetmezlikler	Kimyasallar ve İlaç Maruziyetleri
İyatrojenik immünosüpresyon	Fenitoin
HIV-1 Enfeksiyonu	Radyasyon
Kazanılmış hipogamaglobulinemi	Önceki kemo-radyoterapiler

HIV: Human immünyetmezlik virüs, **HTLV:** Human T hücreli lenfoma virüs

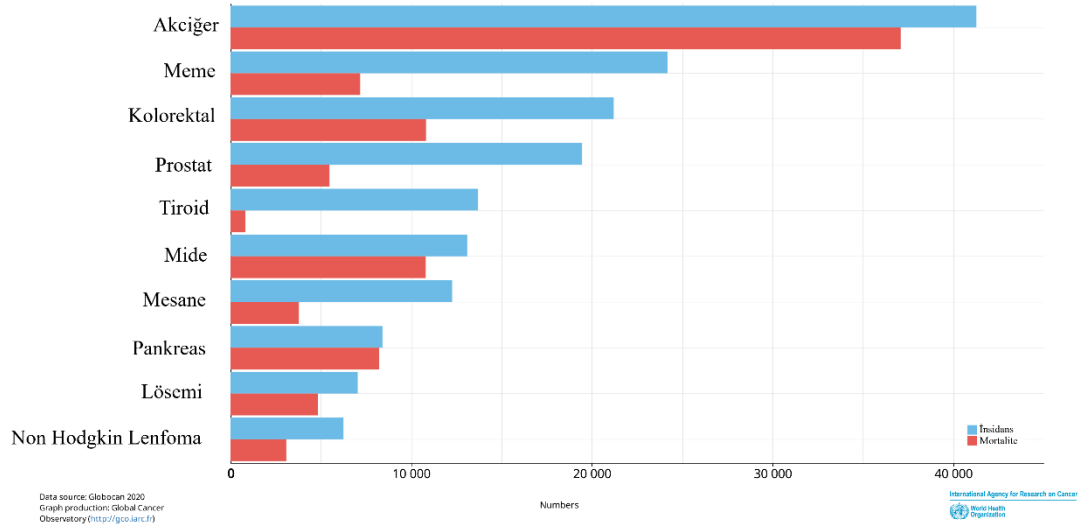
Ultraviyole ışınlar için ise literatürde karışık görüşü destekleyen veriler bulunmaktadır, bazı çalışmalarda güneş ve diğer kaynaklardan ultraviyole ışın maruziyetinin NHL için risk faktörü olduğuna dair veriler bildirilmekte, karışık görüşlü çalışmalarda ise güneş maruziyetinin ve D vitamini üretiminin immün sistem fonksiyonlarının doğru işleminde etkili olduğunu ve NHL açısından koruyucu etkisi bulunduğunu öner sürmüşlerdir (31–34).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya sağlık örgütünün yayınladığı 2020 sağlık istatistiklerine göre NHL her iki cinsiyet için yıllık insidans ve ölüm oranlarında en yaygın 11. kanser tipidir (35) (Şekil 2). Türkiye’de erişkin hastalarda 2020 global kanser istatistikleri verilerine göre yıllık tahmini 6237 vaka insidans ve 3067 ölüm ile onuncu sırada yer almaktadır (Şekil 3). NHL hastalarının 5 yıllık ortalama sağkalımlarının %73 olduğu bildirilmiştir. Bu oranım 1976 yılında %46 olduğu bilinmekte ve güncel tedavi yaklaşımlarındaki ve görüntüleme modalitelerindeki gelişmelerin bu tedavi başarısındaki belirgin düzeydeki artışta en önemli etkenler olduğu belirtilmiştir (36).



Şekil 2. Dünya Kanser İstatistikleri (Melanom olmayan deri tümörleri hariç)



Şekil 3. Türkiye Kanser İnsidans-Mortalite Verileri

2.1.4. Non Hodgkin Lenfoma Sınıflaması

Non Hodgkin lenfomalar %85-90 B hücreleri ve bunun yanı sıra T ve NK (Doğal öldürücü) hücrelerinden kaynaklanan heterojen bir kanser grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalık grubu WHO'nun 2008 yılındaki sınıflamasında B ve T hücre kökenli klonal genişlemeler ile buna eşlik eden klinik bilgiler (hasta yaşı, laboratuvar bulguları vb.) ile birçok alt tipin ayrımını sağlamış olsa da o dönemde diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) sınıflandırılmayan ve T hücreli lenfoma (sınıflandırılmayan) gibi alt grupların heterojen hasta gruplarından oluştuğu ve gelecek dönemin araştırma konusu olabileceğine değinilmiştir (37) (Tablo 2).

Tablo 2. WHO 2008 Non Hodgkin Lenfoma sınıflandırması

B Hücreli lenfomalar	Prekürsör B hücreli grup
	Matür B hücreli grup
	Malignite potansiyeli belirsiz B hücre proliferasyonu
T hücreli ve NK Hücreli lenfomalar	Prekürsör T hücreli grup
	Ekstranodal matür T ve NK hücreli grup
	Nodal matür T ve NK hücreli grup

NK: Doğal öldürücü

2.2. BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

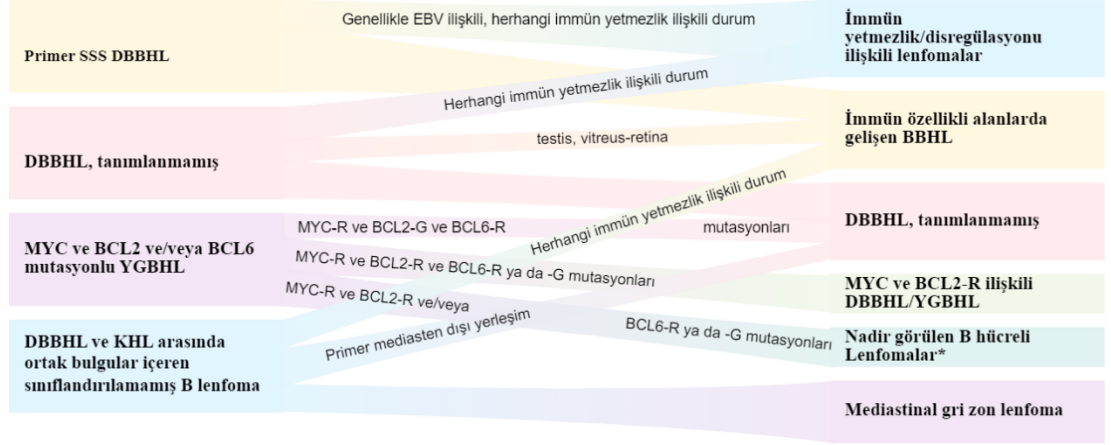
2.2.1. B Hücre Kökenli Lenfomaların Sınıflaması ve Tanımı

Büyük B hücreli lenfoma tanımlaması en güncel lenfoma sınıflaması olan Dünya Sağlık Örgütü Hematolojik Hastalıklar Tanımlaması 5. Sürümü (WHO HAEM5) B hücre kökenli lenfoproliferatif hastalıklar ve lenfomaların alt grubunda yer almaktadır. On sekiz alt tip B hücreli lenfoma bu grubun içerisinde tanımlanmıştır (22) (Tablo 3).

Tablo 3. WHO HAEM5 B Hücreli Lenfoid Proliferasyonlar ve Lenfomalar

B hücre baskın tümör benzeri lezyonlar
Prekürsör B Hücreli Neoplazmlar
B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfomalar
Matür B Hücreli Neoplazmlar
Pre neoplastik ve neoplastik küçük lenfositik proliferasyonlar
Splenik B hücreli lenfoma ve lösemiler
Lenfoplazmositik lenfoma
Marjinal zon lenfoma
Foliküler lenfoma
Kutanöz folikül merkezli lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
İndolent B hücreli lenfoma transformasyonu
Büyük B hücreli lenfomalar
Burkitt lenfoma
KSHV/HHV8 ilişkili B hücreli lenfomalar
İmmün yetmezlik ya da disregülasyonu ile ilişkili lenfomalar
Hodgkin lenfoma
Plazma hücreli neoplazmlar ve paraproteinler ile ilişkili diğer hastalıklar
Monoklonal gamapatiler
Ağır zincir hastalıkları
Plazma hücreli neoplazmlar

Yeni isimler, yeni şemsiyeler başlığı altında WHO HAEM5 içerisinde anlatılan BBHL grubu hücresel olarak yuvarlak-oval çekirdekli, veziküler kromatinli orta-büyük hücrelerden oluşan tümör grubu olarak tanımlanmıştır. Daha önceki başka çalışmalarda belirtildiği gibi blastoid tiplerinin mantle hücreli lenfoma ve lenfoblastik lösemi/lenfomalardan ayrımının yapılmasının önemi vurgulanmıştır (38). WHO HAEM5 ile bu gruba 2018 yılında yayınlanan önceki sürümünde bulunmayan aşırı sıvı yüklenmesine bağlı B hücreli lenfoma grubu bu alt gruba dahil edilmiş, ayrıca alt grup içinde bazı anatomik ve genetik özelliklere göre tanısal değişiklikler önerilmiştir (Şekil 4).



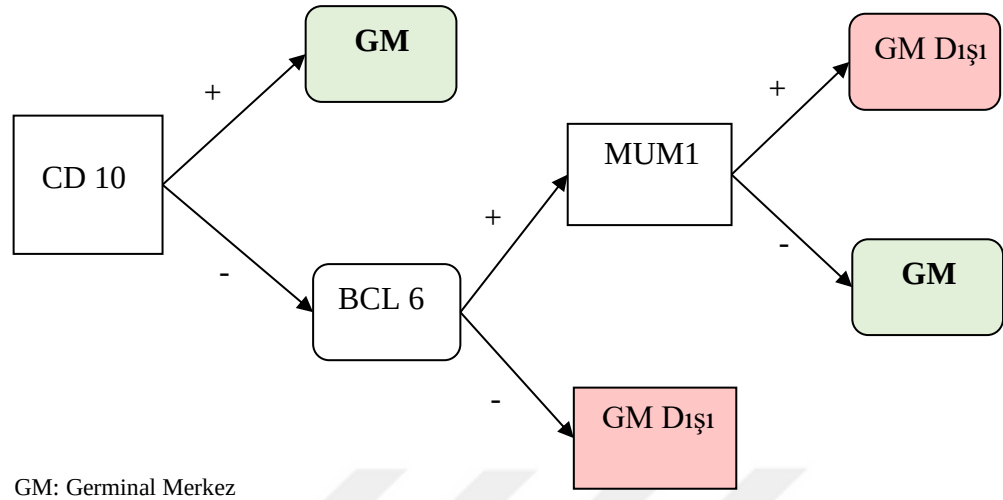
Şekil 4. BBHL WHO 2022 Rehberi ve Önceki Sürüme Göre Değişiklikler

Kısaltmalar: BBHL: Büyük B hücreli lenfoma, DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, KHL: Küçük hücreli lenfoma SSS: Santral sinir sistemi, YGBHL: Yüksek gradeli B hücreli lenfoma

2.2.2. Morfoloji ve Genetik

B hücreli lenfomalar, lenfoid hücre gelişimi olan ya da olmayan organlardan köken alabilir. En sık alt tipi DBBHL'dir. Morfolojik olarak sentroblastik, immünoblastik ve anaplastik alt tipler vardır (39). Alanında uzmanlaşmış patoloğlar tarafından bu sınıflandırma hemen her zaman yapılabilse de genel patoloji uzmanlığı değerlendirmesi yapan patoloğlar tarafından bu alt sınıflandırmanın tekrarlanabilirliğinin düşük olduğu tespit edilmiştir (40).

Moleküler gruplandırmada ise başkalaşım kümesi-10 (CD-10), B hücreli lenfoma (BCL)-6 ve interferon düzenleyici faktör 4 (IRF4) olarak da bilinen MUM1 ekspresyonlarına göre belirlenen Hans ve arkadaşlarının belirlemiş olduğu yöntem kullanılmaktadı (41). Bu sınıflandırmada, germinal merkezli (GM) ve germinal merkez dışı (GMD) alt grupları mevcuttur ve GM grubun sağkalımlarının GMD grubuna göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Hans sınıflaması

Ayrıca hücrel myelositomatozis (Cellular **Myelocytomatosis**) (C-Myc) mutasyonu ile birlikte B hücreli lenfoma (BCL)-2 ya da BCL-6 genlerinde yeniden düzenlenme ya da germline mutasyonları pozitif olması halinde double hit lenfoma (DHL) ve bu üç gen mutasyonunun bir arada bulunması ise triple hit lenfoma (THL) olarak tanımlanmaktadır (42,43). Bununla birlikte immünohistokimyasal incelemede MYC ve BCL-2, BCL-6 artmış ekspresyonu bulunması da double ekspresyon lenfoma (DEL) ya da triple ekspresyon lenfoma (TEL) olarak tanımlanmaktadır ve bu alt tiplerde kemik iliği başta olmak üzere ektranodal bölgelerde tutulum riskinin daha yüksektir (44,45).

WHO HAEM5'te BBHL grubunda DBBHL dışında 17 alt tip lenfoma bulunmaktadır ve bunların birçoğunun biyolojik konsept ve tedavi açısından önceki sınıflamalar ve DBBHL ile benzer olduğu ancak bazı alt tipler için değerlendirmenin mümkün olmadığı "diffüz" kavramının bu gruplarda isimlendirmeden çıkarıldığı belirtilmiştir (22).

Son olarak miR 221, miR22, miR93, miR331 ve miR 491 gibi mikroRNA işaretlerinin standart tedaviye yanıt oranı düşük daha agresif davranışlı lenfomaları tanımlamada kullanılabileceği düşünülmektedir (46). İleri jenerasyon sekanslama

(NGS) yönteminin immünoterapi yanıtı açısından öngörü gücüne sahip olabileceği öne sürülmüştür (47).

Lenfoid tümörler ve moleküler bulgulardaki, bilgilerdeki dramatik artışa rağmen karmaşıklıkların giderek derinleşmesi Fyodor Dostoyevski'nin Ölüler Evinden Anılar kitabından alıntı olan "Gerçeklik sonsuz çeşitliliktedir (...ve) Gerçeklik sınıflandırılmaya direnir." sözlerinin lenfoma sınıflandırılmasında geçerli olduğunu düşündürmektedir (48).

2.2.3. Tanı ve Evreleme

2.2.3.1. Semptomlar

Lenfoproliferatif hastalıkların tamamının evrelemesi detaylı anamnez ve fizik muayene ile başlar, hastalık sıklıkla ağrısız ele gelen lenf nodları, B semptomları (ateş, gece terlemesi, beklenmeyen kilo kaybı), bitkinlik, ağrı şeklindedir(49,50).

Ayrıca hastaların tedavi öncesi genel durumunun belirlenmesi amacıyla kullanılan Doğu onkoloji işbirliği grubu (ECOG) performans skorlaması hem klinik semptomların yaşam standartlarına yansımada hem de hastalığın prognozunu belirlemede önemli yere sahiptir (51) (Tablo 4).

2.2.3.2. Laboratuvar

Kan tahlilleri tanısal ve prognostik süreçte önemli belirteçler içermektedir ve rutin olarak şu testlerden oluşmaktadır (52):

Tam kan sayımı: Bu tahlil BBHL grubu hastalarda anemi, anormal beyaz küre sayısının tespitinde yardımcı olur.

Karaciğer ve Böbrek fonksiyon testleri: Bu bulgular lenfomanın olası organ tutulumlarını göstermede etkili olabilir.

Laktat Dehidrojenaz (LDH): Yüksek LDH seviyeleri BBHL ile ilişkili olabilir ve hastalık aktivitesinin ve agresifliğinin bir belirteci olabilir.

Beta-2 Mikroglobulin: Artan beta-2 mikroglobulin seviyeleri, BBHL'de daha kötü prognozla ilişkilidir.

C-reaktif Protein (CRP): Yüksek CRP seviyeleri, BBHL'de görülebilen inflamasyonla ilişkilidir.

Serum Protein Elektrofözezi (SPEP): Bu test, lenfomanın göstergesi olabilecek monoklonal protein artışı gibi protein seviyelerindeki anormalliklerin tespit edilmesine yardımcı olabilir.

Serum İmmünoglobulin Düzeyleri: BBHL'de anormal immünoglobulin seviyeleri (IgG, IgA, IgM) görülebilir.

Viral etiyolojiye yönelik tarama: Hepatit B ve C, HIV,EBV belirteçleri gibi testlerin rutin olarak uygulanması gerekmektedir.

Tablo 4. Doğü İşbirliği Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Sınıflaması

Grade	ECOG
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi performansını kısıtlama olmaksızın sürdürebilen
1	Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerde kısıtlı ancak ayakta durabilen ve hafif veya hareketsiz nitelikteki işleri yürütebilen, örneğin; hafif ev işi, ofis işi
2	Ayakta durabiliyor ve kendi kendine bakım yapabiliyor ancak uyanık kaldığı saatlerin yaklaşık %50'sinden fazlasında herhangi bir iş faaliyetini gerçekleştiremiyor
3	Kendine sınırlı bakım yapabiliyor, uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasını yatakta veya sandalyede geçirerek geçiriyor
4	Tamamen engelli, kişisel bakımını sürdüremiyor, tamamen yatağa ya da sandalyeye bağımlı
5	Ölü

2.2.3.3.Tanı

Hastalık yönetiminde en önemli faktörlerden birisi doğru teşhisi koyabilmek ile ilgilidir. Lenf nodu ince iğne aspirasyon biyopsisi moleküler ve genetik açıdan yeterli doku sağlanamaması nedeniyle önerilmemektedir (53). Eksizyonel biyopsi önerilen yöntemdir (54). Ancak eksizyonel biyopsi yapılamayacak durumlarda core biyopsi ince iğne aspirasyon biyopsisine tercih edilen yöntem olmalıdır (53,55). Bununla birlikte, tanısal olmayan bir numuneyi insizyonel veya eksizyonel biyopsi takip etmelidir. Onay alınarak, ilave parafine gömülü, taze dondurulmuş doku veya hücre süspansiyonları gelecekteki araştırmalar için saklanmalıdır (10).

2.2.3.4. Evreleme

Evreleme amacıyla görüntülemelerde literatürde önerilen en sensitif yöntem yöntem F-18 FDG PET/BT'dir (56,57). Flor-18 FDG molekül yapısı olarak glukozun ikinci karbon atomundaki hidroksil grubu yerine fiziksel yarı ömrü 110 dakika olan Flor-18 in bağlanması ile oluşturulan radyofarmasötik ajandır (58). FDG glukoz ile aynı metabolik yolları takip ederek hücre içine transfer edilir (GLUT 1-5) heksokinaz enzimi tarafından fosforile edilir, 2-deoksiglukoz-6-fosfat oluşur, ancak Glikoz-6-fosfat daha sonra fruktoz-6-fosfata izomerizasyona uğrarken, 2-deoksiglikoz-6-fosfatın daha fazla katabolizması mümkün değildir çünkü C-2 pozisyonunda bir oksijen atomu yoktur. 2-deoksiglukoz-6-fosfat hücrelerden dışarı difüze olmadığından ve defosforilasyon reaksiyonu yavaş gerçekleştiğinden, hapsedilir ve aslında glikoz kullanımıyla orantılı bir oranda birikir (59). Otto Warburg ve arkadaşları 1920'lerin başında kanser hücrelerinin oksijensiz durumlarda bile normal hücrelere göre artmış düzeylerde glikoliz gerçekleştirdiğini gözlemledi, bu bulguya günümüzde Warburg etkisi adı verilmektedir (60). PET/BT'yi diğer görüntüleme yöntemlerine üstün kılan bu mekanizmalar ile tümör ilişkili dokuların metabolik durumunu ortaya koyabilmesidir.

PET/BT'nin olmadığı yerlerde ve lokal olarak lenf nodlarına radyoterapi (RT) uygulaması planlanan durumlarda kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) önerilmektedir (61). Evreleme aşamasında hastalığın kemik iliği tutulumlarının değerlendirilmesinde PET/BT'nin iliak kanattan yapılan standart kemik iliği biyopsisine göre daha yüksek doğruluk oranıyla gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (62,63).

Hastalığın yayılımını evrelemek için güncel olarak revize edilmiş Ann-Arbor sınıflaması kullanılmaktadır (Lugano evreleme sınıflaması) (64)(Tablo 5) (Şekil 6).

2.2.4. Prognoz

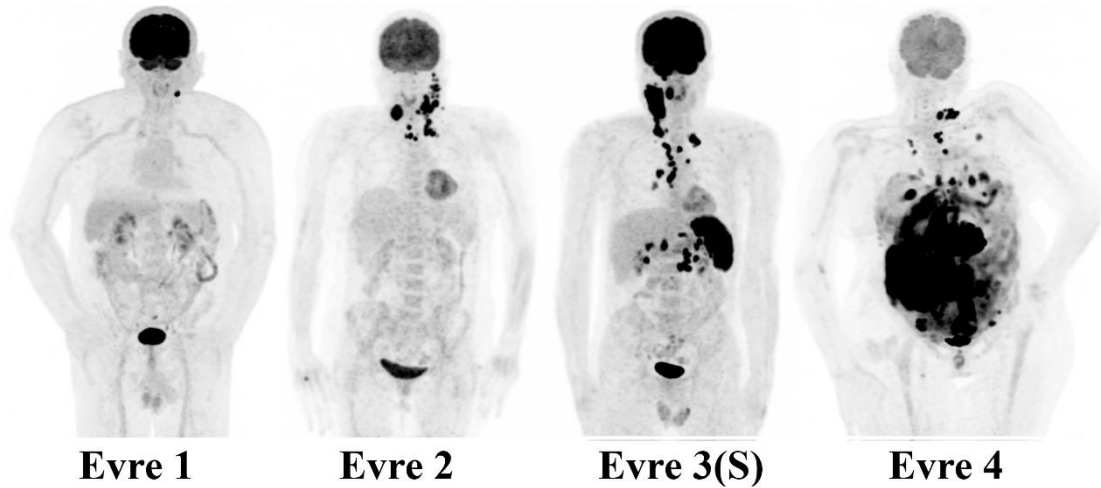
NHL tanılı hastaların büyük kısmı kemoterapi rejimlerine iyi yanıtla olsa da bir özellikle yüksek gradeli hastalığa sahip gruptaki hastalar tedaviye yanıtla, progrese hastalık ile seyrederek hastalıkları nedeniyle ölmektedir (65). Ann-Arbor sınıflaması hastalığın yaygınlığı ile ilgili fikir verse bile hastalığın uzun dönem prognozu ile ilişkili verilerde tek başına yeterli değildir. Bu nedenle hastalığın uzun dönem takipleri

üzerine daha iyi öngörü gücüne sahip klinik-laboratuvar ve evreleme bilgilerinde oluşan uluslararası prognostik indeks (IPI) modeli oluşturulmuştur (52). IPI modeli yaş, Ann-Arbor evresi, ECOG skoru, ektranodal tutulum gibi bilgilerden oluşmaktadır (Tablo 6).

Tablo 5. Revize edilmiş Ann-Arbor sınıflaması (Lugano evreleme sınıflaması)

Evreleme	Tutulum	Ekstranodal Durum
Evre 1	Bir ya da aynı nodal gruptan birkaç lenf nodu tutulumu	Nodal tutulum olmaksızın tek nodal lezyon
Evre 2	Diyaframın aynı tarafında iki ya da daha fazla nodal bölgede tutulum	Evre 1 ya da 2 sınırlı nodal hastalığa devamlılık haline minimal ektranodal tutulum
Evre 3	Diyaframın her iki tarafında lenf nodlarında tutulum	Uygulama dışı
Evre 4	Nodal devamlılık halinde olmayan ektranodal yayımlı yaygın hastalık	Uygulama dışı

Not:Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal dokular olarak kabul edilmelidir. Hastalık yayılımı için FDG avid lenfomalarda PET/BT, diğerlerinde BT kullanımı önerilir. Evre 2’de mediastinal bulky hastalık histolojik ve prognostik faktörler ile ileri evre ya da erken evre olarak kabul edilmelidir.



Şekil 6. Çalışmadaki hastaların MIP Görüntüleri Üzerinden Ann-Arbor Evrelemesi

Hastaların morfolojik gruplandırma kriterleri geliştikçe ve tedavide kemoterapiye Rituksimabın eklenmesiyle birlikte agresif alt tipte NHL hastaları için IPI skorlama sisteminin revize edilmesi önerilmiş (R-IPI) (66) ve daha sonra yapılan çalışmalar ile

R-IPI skorumlama sisteminin IPI sistemine göre daha üstün öngörü gücüne sahip olduğu doğrulanmıştır (67–69) (Tablo 7).

Ayrıca Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağđ (NCCN) verileri ile elde edilen 1650 hastalık veri ile oluşturulan NCCN-IPI skorumlama sistemi Zhou ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştır (70). Bu skorumlama sistemi hastaları IPI skoru ile benzer şekilde 4 gruba ayırmakta ancak farklı olarak yaş gruplarına göre 40 yaş ve altđ, 50-61 yaş arası, 61-76 yaş arası, 75 yaş üzeri gibi alt gruplara ayırmakta, yaş skorumlama sisteminde en fazla 3 puan ile skorlanmakta ve LDH da benzer şekilde normalin üzerinde 3 kata kadar ve 3 kattan daha fazla olmak üzere 2 puanlık skorumlama ile kodlanmaktadır.

Tablo 6. Uluslararası Prognostik Endeks Puanlama Sistemi

	0 Puan	1 Puan
Yaş	≤60	≥60
Ann Arbor evresi	Evre 1 ya da 2	Evre 3 ya da 4
ECOG Performans Skoru	0 ya da 1	≥2
Serum LDH	≤1 × Normal	>1 × Normal
Ekstranodal tutulum	≤1	>1

ECOG: Doğu İşbirliği Onkoloji Grubu, LDH: Laktat dehidrojenaz

Tablo 7. Prognostik Sınıflamalar ve Sağkalım Öngörüler

	Risk Grubu	4 yıllık % tahmini sağkalım	4 yıllık % tahmini progresyonsuz sağkalım
R-IPI	0 Çok iyi	94	94
	1-2 İyi	79	80
	3-5 Kötü	55	53
IPI	0-1 Düşük	82	85
	2 Düşük-Orta	81	80
	3 Orta-Yüksek	49	57
	4-5 Yüksek	59	51
NCCN-IPI*	0-1 Düşük	96	91
	2-3 Düşük-Orta	82	74
	4-5 Orta-Yüksek	64	51
	6-8 Yüksek	33	30

IPI: Uluslararası prognostik endeks, NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağđ *5 yıllık sağkalım verileri.

2.2.5. Tedavi

2000'li yılların başına kadar DBBHL hastaları için tedavinin bel kemiği Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednizon tedavilerinden oluşmaktaydı (CHOP) (71).

Siklofosfamid(C):

Etki mekanizması: Siklofosfamid, hızla bölünen hücrelerde DNA replikasyonuna ve onarımına müdahale eden alkilleyici bir ajandır. DNA ile kovalent bağlar oluşturarak iplikçikleri çapraz bağlar ve DNA replikasyonu için gereken ayrılmayı önler. Bu, DNA hasarına ve hücre ölümüne yol açar.

Yaygın yan etkileri: Mide bulantısı, kusma, kemik iliği baskılanması (kan hücresi sayısının azalmasıyla sonuçlanır), saç dökülmesi ve enfeksiyon riskinin artması yer alır.

Doksorubisin(H):

Etki Mekanizması: Doksorubisin, DNA ve RNA sentezini inhibe eden bir antrasiklin antibiyotiktir. DNA'ya zarar veren ve hücresel işlevi bozan serbest radikaller üretir. Ayrıca DNA ile birleşerek yapısal hasara neden olur.

Yaygın Yan Etkiler: Doksorubisinin olumsuz etkileri arasında kardiyotoksisite (kalp hasarı riski), bulantı, kusma, saç dökülmesi, mielosüpresyon ve kalp yetmezliğine yol açabilecek potansiyel kalp hasarı yer alır.

Vinkristin(O):

Etki Mekanizması: Vinkristin, mikrotübül oluşumunu engelleyen bir vinka alkaloididir. Mitotik iğ oluşumunu engelleyerek hücre bölünmesini bozar ve hücre ölümüne yol açar.

Yaygın Yan Etkiler: Vinkristin'in olumsuz etkileri arasında periferik nöropati (ekstremitelerde karıncalanma veya uyuşma), kabızlık, saç dökülmesi ve nadiren nörolojik yan etkiler bulunur.

Prednisolon(P):

Etki Mekanizması: Prednizon, antiinflamatuvar özelliklere sahip bir kortikosteroiddir. CHOP rejiminde lenfolitik (lenfosit azaltıcı) etkileri nedeniyle kullanılmaktadır.

Lenfoma tedavisindeki kesin mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da lenfoma ile ilişkili semptomların ve inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olabilir.

Yaygın Yan Etkiler: Prednizonun yaygın olumsuz etkileri arasında kilo alımı, iştah artışı, ruh hali değişiklikleri ve sıvı tutulması yer alır. Ayrıca enfeksiyon riskini de artırabilir.

Ritüksimabın tedaviye eklenmesi ile (R-CHOP) kemoimmünoterapi uygulaması başladı ve hastalarda %50-70 tam yanıt ve daha uzun sağkalım oranları sağlanmıştır (72–74). Rituximab, 2B8 domainleri üzerinde insan κ -hafif zinciri ve γ -1 ağır zincir sabit bölgeleri birleştirilmesiyle oluşturulan kimerik bir fare/insan monoklonal antikorudur (75). CD20'nin Fc kısmına bağlanarak monosit/makrofaj, granülosit/nötrofil ya da NK hücrelerini aktif eder. Bu sayede kompleman aracılıklı lizis ya da antijen aracılıklı hücresel toksisite yoluyla apoptozisi indükleyerek enflamatuvar hücrelerin aktif hale gelmesi ile olur (76).

Tedavi önerileri hastaların yaş, kardiyak toksisiteden etkilenme durumu, prognostik göstergeler açısından risk durumlarına göre modifikasyonlar göstermektedir. Özellikle diğer tüm antrasiklin tedaviler gibi doksorubisin doz bağımlı kardiyotoksisite yapma potansiyeline sahiptir (77). Kardiyotoksisite açısından yüksek riskli gruptaki hastalarda tedaviye doksorubisin yerine etoposid eklenerek R-CEOP rejimi uygulanmış ve farklı çalışmalarda bu tedavi protokolünün benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (78,79).

Ayrıca WHO hematolojik hastalıklar rehberinin dördüncü sürümü ile birlikte rutin olarak araştırılması önerilen C-Myc geni ile BCL-2, BCL-6 genlerinin mutasyonları veya ekspresyonları ile oluşan DHL-THL ve DEL-TEL grubundaki hastalarda standart R-CHOP tedavisinin modifiye edilmesi ve etoposid eklenmesi ile oluşan doz ayarlı tedavi (DA-R-EPOCH) tedavisinin daha iyi sağkalım sonuçları olduğu gösterilmiştir (80,81).

Yüksek gradeli NHL tedavisinde ritüksimab öncesi dönemde radyoterapinin CHOP rejimine eklenmesinin uzamış CHOP tedavisine göre daha üstün sağkalım sonuçları olduğu öne sürülmektedir (82). Ancak bu çalışmada hasta grubunun heterojen olduğu ve daha sonra yapılan başka çalışmalar ile RT+ kemoterapi tedavi düzeninin lokal kontrol sağlamada daha üstün görünse de uzun dönem takip

sonuçlarında sağkalım katkısı sağlamadığı bildirilmiştir (83,84). Rituksimabın tedavi protokolüne eklenmesi ile birlikte RT'nin tedavideki yeri 6-8 kür standart kemoimmünoterapi sonrasında başlangıçta bulky hastalık bulgusu olan ya da rezidüel kitlesi olan hastalarda konsolidatif tedavi seçeneği olarak sınırlandırılmıştır (85,86).

2.2.6. Relaps-Refrakter Hastalığın Tedavisi

NCCN 2023 yılındaki BBHL tedavi kılavuzunda relaps refrakter DBBHL için yüksek doz tedavi ve uygun hastalarda otolog kemik iliği transplantının uygun tedavi seçeneği olduğunu bildirmiştir (87–89). Otolog kemik iliği transplantasyonu da DBBHL hastalarında nüks hastalığın tedavisinde Avrupa Kemik İliği ve Kan Transplantasyon Birliği (EBMT) tarafından önerilen birinci basamak tedavidir (90). Nüks durumu birinci basamak tedavi sonrası birinci yıl içerisinde gelişti ise kimerik antijen reseptörü modifiye edilmiş otolog T hücrelerinin (CAR-T) tedavide kullanılması önerilmektedir (91,92).

Başlangıç tedavileri dışında hastalığın relaps-refrakter olması durumunda da tedavi rejimleri rituksimab ile birleştirilmiş kurtarma kemoterapi tedavilerinden oluşmaktadır. Bu tedavilerden faz 2 CORAL çalışması ile birlikte rutin kullanımda en çok tercih edilenler R-ICE (rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid) ile R-DHAP(rituksimab, deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin) rejimleridir (93,94). CD79b antikoru polatuzumab vedotin bendamustin-rituximab ile kombinasyonu ve CD19 antikoru loncastuximab tesirine ya da tafasitamabın lenalidomid ve XPO1 aracılı nükleer export molekül inhibitörü selinexor kombinasyonunun daha önce iki veya daha fazla basamakta tedavi almış kemik iliği transplantasyonu aday olmayan hastalarda kullanılabileceği güncel çalışmalarda önerilmektedir (95–97). Ayrıca 2023 NCCN kılavuzunda üçüncü basamak tedavi seçeneği olarak epcoritamab ve glofitamab gibi bispesifik T hücre bağlayıcı tedavilerin üçüncü basamak tedavilerde kullanımının sağkalıma faydası olduğunu belirtilmiştir (98).

2.2.7. Tedaviye Yanıt Değerlendirme

Moleküler profil belirleme tekniklerinin gelişmesi (99), prognostik göstergelerin daha iyi belirlenmiş olması ve daha doğru görüntüleme yöntemlerinin kullanıma sunulmasıyla NHL grubunda evreleme ve yanıt değerlendirmede ilerlemeler meydana gelmiştir(4,66,67). PET/BT hibrit sistem teknolojilerinin gelişmesi ile birlikte FDG

afinitesi yüksek grupta lenfomalarda tedaviye yanıt değerlendirilmede tercih edilen yöntem haline gelmiştir(4,100,101).

Tedavi değerlendirme amacıyla yapılan kemoimmünoterapi ortasında yapılan iPET ve tedavi sonunda yapılan (eot)PET görüntülemelerinin prognostik değeri olduğu farklı çalışmalar ile gösterilmiştir (7,102,103). Bu durum PET/BT görüntüleme değerlendirmesinde standardizasyon gerekliliğini beraberinde getirmiştir. 2009 yılında Fransa'nın Deauville kentinde IWG tarafından FDG PET/BT'de karaciğer ve kan havuzu FDG tutulum değerleri üzerinden vizüel değerlendirme yapılarak kullanılması önerilen skarlama sistemi tanımlanmıştır (104). Bu skarlama sistemi toplantının düzenlendiği şehirden ismini almış ve hala kullanılmaktadır (Tablo 8).

Tablo 8. Deauville skarlama sistemi

1	Tutulum yok
2	Tutulum var ancak mediasten kan havuzu uptakeinden düşük
3	Mediasten kan havuzundan yüksek karaciğerden düşük tutulum
4	Karaciğer tutulumundan hafif yüksek tutulum
5	Karaciğer tutulumundan belirgin yüksek tutulum/yeni lezyon
X	Lenfoma ile ilişkisiz alanlarda olduğu düşünülen tutulum

Deauville skoru 4-5 lezyonları olup başlangıca göre tutulum düzeylerinde azalma olan hastalar iPET aşamasında parsiyel yanıt olarak tanımlanırken, eotPET aşamasında rezidüel hastalık olarak kabul edilmektedir (105). Bu skarlama sistemi her ne kadar iPET aşamasında da kullanılsa da esas olarak eotPET dönemindeki tedavi yanıtını görme amacıyla dizayn edilmiştir (106). 2007 yılından itibaren PET/BT tedavi yanıt değerlendirmede rutin önerilse de yanıt değerlendirmede vizüel değerlendirme ile yapılması, anatomik detay ile ilgili bilgi vermeyişi ve gözlemciler arası farklı sonuçların ortaya çıkmasının fazla olması problemlere yol açmaktaydı. Ayrıca bu yöntem FDG tutulumu düşük lenfomalarda tedavi yanıtını değerlendirmede kısıtlılıklara yol açmaktadır (8). Bu gerekçelerle 2014 yılında Deauville skarlama sistemini baz alarak PET/BT tedavi yanıt değerlendirmesi için oluşturulan Lugano tedavi yanıt kriterleri tanımlanmıştır (10) (Tablo 9).

Tablo 9. Lugano Tedavi Yanıt Kriterleri

Tedavi Yanıtı	PET/BT Değerlendirmesi	BT Değerlendirmesi
TY	Rezidü kitlesel lezyon var ya da yok iken skor 1,2 ya da 3 aktivite tutulumu, Waldeyer halkası, dalak ve kemik iliği gibi alanlarda kemoimmunoterapi ya da myeloid koloni stimulan faktörler ile artmış tutulumlar olabilir, bu alanlar başlangıçtaki durumu ile karşılaştırılarak negatif kabul edilmelidir.	Nodal hastalığın en uzun çapının 1,5 cm altında olması, ektranodal hastalık bulgusu olmaması
PY	Başlangıca göre tutulumu azalmış ancak Skor 4 da 5 lezyon mevcudiyeti (iPET'te tedaviye yanıtı hastalık, eotPET'te rezidü hastalık olarak değerlendirilmelidir).	Ölçülebilir en büyük 6 lezyonun toplam çapı çarpımında %50'den fazla azalma olması, eğer lezyon ölçülemeyecek kadar küçük ise 5x5mm olarak kabul edilir, dalağın normalden uzun boyutunda %50'den fazla regresyon
SH	Başlangıç PET/BT görüntülemesine göre FDG tutulumunda belirgin değişiklik olmayan Deauville 4-5 lezyonlar	Hedef 6 lezyonun toplam çaplar çarpımında %50'den az azalma ve progresif hastalık bulgusu olmaması
PH	Hastalığa bağlı yeni odak olması, eğer başka bir etiyoloji şüphesi var ise biyopsi önerilir	Toplam çaplar çarpımında %50'den fazla artış 2 cm'den küçük lezyonların uzun veya kısa çapında 0,5 cm'den fazla büyüme, 2 cm'den büyük lezyonların uzun veya kısa çapında 1 cm'den fazla büyüme, hastalık ilişkili yeni lezyon gelişimi Dalak boyutlarında %50'den fazla büyüme

TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt, SH: Stabil hastalık, PH: Progresif hastalık

Lugano tedavi yanıt kriterleri tedavi yanıtı değerlendirmesinde iki boyutta lezyonun çaplar çarpımı üzerinden hesaplama önermektedir (64). Ancak bu değerlendirme yöntemi 2009 yılında tanımlanan ve PET/BT görüntülemesinde kullanımı önerilmiş olan solid tümörlerde PET yanıt kriterleri (PET response criteria in solid tumors-PERCIST) kriterleri ile uyumsuz özellikler taşımaktadır (107). PERCIST kriterleri radyolojik konvansiyonel görüntülemelerde kullanılan tedavi yanıt kriterlerinin (RECIST) PET/BT görüntülemesine uyarlanmış halidir (108). IWG 2017 yılında solid tümörlerde kullanılan yanıt kriterlerinin PET/BT görüntülemesi ve lenfomaya uyarlanmış hali olan lenfomalarda yanıt değerlendirme kriterlerini (RECIL) yayınlamıştır (11). Bu kriterlerin belirlenmesi esnasında yapılan çok merkezli çalışmada lezyonlara ait iki boyutlu çap çarpımı yerine tek boyutta uzun çap hesaplamasının ve altı lezyonu hedef olarak belirlemek yerine üç lezyon ile yapılan ölçümlerin de benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. RECIL Tedavi Yanıt Kriterleri

TY	Tüm hedef lezyonları kaybolması ya da en büyük uzun aks 10 mm olması
	Skor 1-2-3 Deauville skoru olan lezyonlar
	Kemik iliği tutulumu olmaması
	Yeni gelişen hastalık ilişkili lezyon olmaması
PY	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında %30 ve daha fazla küçülme olup
	Deauville 4-5 lezyon varlığı
	Kemik iliği tutulumu
	Yeni gelişen hastalık ilişkili lezyon olmaması
MY	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında %10 ile %30 arasında küçülme
	Herhangi PET bulgusu
	Kemik iliği tutulumu
	Yeni lezyon olmaması
SH	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında %10'dan az küçülme veya
	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında %20'den az büyüme
	Herhangi PET bulgusu
	Kemik iliği tutulumu
	Yeni lezyon olmaması
PH	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında %20'den fazla büyüme
	Tedavi sonrası dönemde 15 mm'den küçük lezyonların çaplarında en az 5 mm boyut artışına ve uzun çapın 15 mm'yi geçmesi
	Kemik iliği tutulumu
	Yeni lezyon olması

TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt, MY: Minör yanıt, SH: Stabil hastalık, PH: Progresif hastalık

RECIL kriterlerinde minör yanıt (MY) tedavi yanıt grubu yeni tanımlanmıştır ve bu grubun sağkalım verileri ile ilgili klinik araştırmalar yapılması tavsiye edilmiştir (11). Deauville skora sistemli Lugano ve RECIL kriterleri hastaların tedavi

cevabı hakkında fikir vermektedir, yapılan pek çok çalışmada BBHL ve alt grubu DBBHL hastalarında yapılan iPET görüntüleme bulgularının prognostik olduğu gösterilmiştir (109–111). Ancak yapılan çalışmalarda PET rehberlikli tedavi planlamasının standart R-CHOP tedavisine üstünlük göstermediği belirtilmiştir (9,112). Bu nedenlerle kantitatif verilere dayanan, daha dinamik değişkenlerle belirlenen yeni tedavi yanıt kriterleri ortaya atılmıştır. Bunlardan Hasenclever ve arkadaşları (14) tarafından tanımlanan qPET Deauville sisteminin kantitatif genişletilmesi mantığı ile oluşturulmuş olup, hastaların PET/BT görüntülemelerinin değerlendirilmesinde iPET aşamasında hedef lezyonların en yüksek standardize edilmiş tutulum değeri (SUV) gösteren 4 voksel (standardize edilmiş tutulum tepe değeri) (SUV_{peak}) ile karaciğer sağ lobundan çizilen yaklaşık 30 ml hacimdeki alanın ortalama SUV (SUV_{mean}) değerinin oranlanması ile oluşturulan bir sınıflandırma sistemine dayandırılmaktadır. Buna göre qPET değeri 1,3 üzerinde olan lezyonlar Deauville skora sistemi ile 4, qPET değeri 2 ve üzerinde olan lezyonlar ise Deauville skora sistemi ile 5 skora karşılık geldiği hesaplanmıştır.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma grubunda iPET aşamasında tüm vücuttaki başlangıç PET (bPET) ve iPET görüntülemesindeki en yüksek standardize uptake değeri (SUV_{max}) değişimi üzerinden hesaplanan (ΔSUV_{max}) kriterlerinin hastalığın prognozu üzerinden daha yüksek prediktif değeri olduğu öne sürülmüş, buna göre ΔSUV_{max} değeri iPET 2 kür kemoterapi sonrasında %66 ve üzerinde ise yeterli yanıt olarak kabul edilmektedir (13). 2017 yılında Pekin Üniversitesi grubu lezyon ve karaciğer SUV_{max} değeri üzerinden hesaplama yaparak tedavi yanıtı değerlendirme amacıyla yaptıkları çalışmada 4 kür sonunda yapılan iPET görüntülemesinde karaciğer SUV_{max} değerinin 1,6 katının kendi çalışmalarındaki DBBHL hasta grubu için ΔSUV_{max} ve Deauville bazlı tedavi yanıt kriterlerinden daha üstün sağkalım öngörüsü yaptığını bildirmişlerdir ve bu kritere Peking kriterleri adı verilmiştir (12). 2011 yılında yapılan başka bir çalışmada ise 4 kür kemoimmunoterapi sonrası yapılan PET/BT üzerinden hesaplanan yüzdesel ΔSUV_{max} değişimi için eşik değerin 70 olarak hesaplandığı belirtilmiştir (15).

Günümüzde bPET üzerinden yapılan toplam metabolik tümör volümü (TMTV) semikantitatif parametresinin prognostik olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (113–116). Ancak bPET ile iPET arasında TMTV değerinin değişimi ya da yüzdesel

değişim üzerine yapılmış kriter oluşturabilecek bir çalışma mevcut değildir. Güncel literatürde yapay zeka (artificial intelligence) (AI) destekli yazılımsal gelişmeler ile TMTV değerleri daha kolay hesaplanabilmektedir (117).

Son olarak her ne kadar tanıda, tedavi takibinde ve tedavi sonunda PET/BT son teknoloji ve en sensitif görüntüleme yöntemi olsa da hastaların takibinde klinik bulgu olmaksızın rutin nüks tarama yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir. Bunun nedeni yapılan çalışmalarda nüks olarak tanımlanan alanların %70-80'lere varan oranlarda yanlış pozitif çıkması ve bu yöntemin maliyet etkin bir yöntem olmayışdır (118–120).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ETİK İLKELER

Bu çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nin yanı sıra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İyi Klinik Uygulama/ iyi laboratuvar uygulamaları Kılavuzları ile uyumlu bir şekilde planlanmış ve yürütülmüştür.

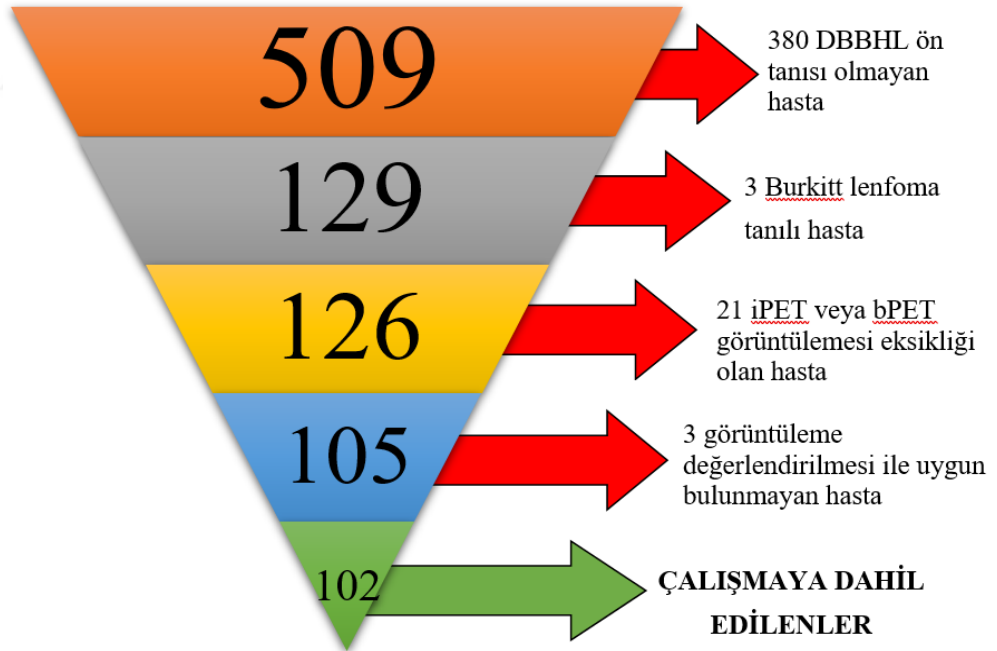
Klinik araştırma, Sağlık Bakanlığı İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu'nun 06.02.2023 tarihli 55 sayılı kararı ile etik açıdan uygun bulunarak başlatılmıştır.

3.2. ÇIKAR ÇATIŞMASI BİLDİRİMİ

Büyük B hücreli lenfomalarda interim PET/BT görüntülemesinde yanıt değerlendirme kriterlerinin karşılaştırması isimli çalışmamız ile ilgili herhangi bir kurum, kuruluş, kişi ile mali çıkar çatışması yoktur. Yazarlar arasında çalışma hazırlanırken, veri toplanması, sonuçların yorumlanması ve çalışmanın yazılması aşamalarında çıkar çatışması olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum bulunmamaktadır.

3.3. HASTA SEÇİMİ

Araştırmada, 1 Ocak 2016-30 Haziran 2021 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'ne PET/BT görüntülemesi amacıyla yönlendirilmiş ve lenfoma ve NHL ön tanısı ile görüntüleme yapılmış 1137 görüntülemeye ait hasta bilgileri tarandı, yinelenen vakalar çıkarıldıktan sonra kalan 509 hastanın arşiv ve elektronik arşiv dosyaları incelendi. Hastaların 129'unda DBBHL ön tanısı mevcuttu, bu hastaların 3'ünde yapılan patoloji revizyonu sonrası Burkitt lenfoma tespit edildiği için, 3 hasta 2016 öncesinden mevcut olan hastalığının nüksü ile başvurduğu, 7 hastada iPET görüntülemesi mevcut olmadığı ya da farklı cihazlarda yapıldığı için, 10 hasta bPET sonrası görüntüleri mevcut olmadığı, 1 hasta bPET görüntülemesi olmadığı, 1 hasta tek odak halindeki lezyonundan bPET öncesi opere edildiği, 1 hasta da bPET görüntülemesinde karaciğer SUVmax değerinden daha yüksek değerde SUVmax değeri olan hiçbir lezyonu tespit edilmediği için ve son olarak bir hasta da bPET aşamasında 4 eşik değerinin üzerinde lezyon tespit edilemediği için çalışma



grubundan çıkarıldı. İnceleme tamamlandıktan sonra bPET ve iPET görüntülemesine sahip, R-CHOP ve eş değeri grupta (R-CHOP, R-CEOP, DAR-EPOCH) standart tedavi protokolünü 3 ya da 4 kür almış 102 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 7).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş ve üzeri olmak
2. Histopatolojik olarak WHO HAEM 5 BBHL grubu içerisinde olmak
3. 3 veya 4 kür standart DBBHL tedavi rejimlerinden birini almış olmak
4. Tedavi öncesi ve interim dönemde PET/BT görüntülemesi yapılmış olmak
5. HBYS üzerinden ya da hastanemiz medikal arşivlerinde takip verilerine sahip olmak iken,

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

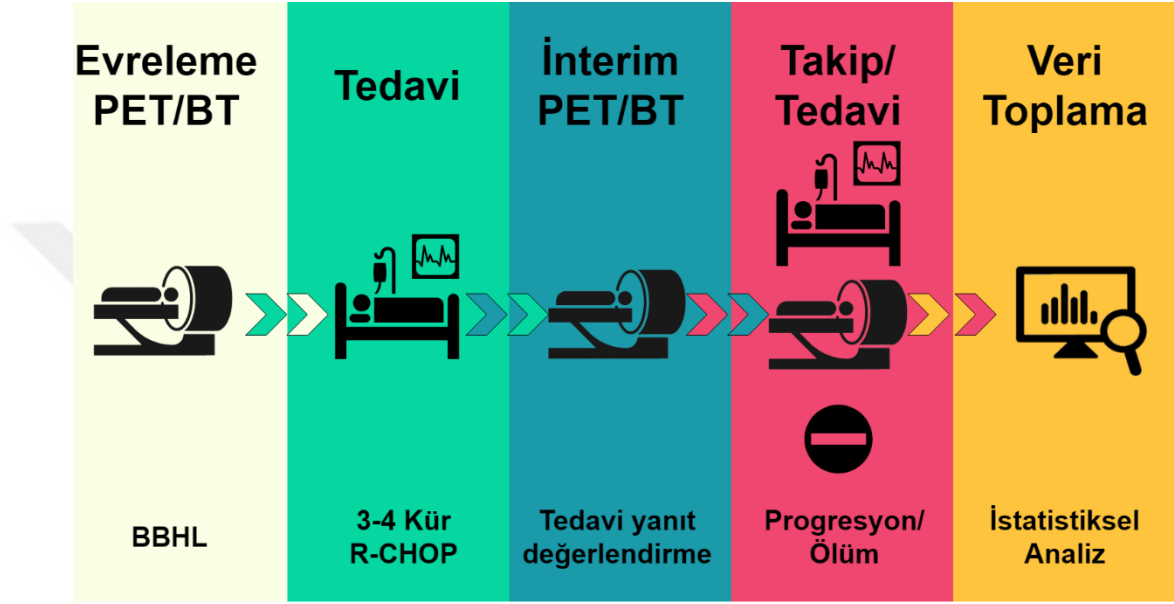
Şekil 7. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Primer santral sinir sistemi lenfoması tanılı olmak
2. Bilinen ikincil maligniteye sahip olmak
3. Primer tümör odağının tamamının cerrahi eksizyon ile çıkarılmış olması
4. Yetersiz ulaşılabilir verisi olmak
5. Başlangıç ya da interim PET görüntülemelerinden herhangi birinin eksik olması
6. Başlangıç ve interim PET/BT görüntülemelerinin farklı cihazlarda yapılmış olması
7. Başlangıç PET/BT görüntülemesinde çalışma protokolüne uygun bulgulara sahip olmamaktı.

3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Retrospektif olarak dizayn edilmiş bu çalışma Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nin Eğitim Planlama Komisyonu ve hastane yerel etik kurulu tarafından onaylandıktan sonra tek merkezli olarak Nükleer Tıp Kliniği'nde yürütüldü. Hastaların görüntüleme verileri ve laboratuvar sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri (PACS) üzerinden elde edilirken patoloji verileri, performans skoru verileri ve tedavi bilgileri Nükleer Tıp ve Hematoloji kliniklerinin dosya arşivlerinden elde edildi. Hastaların sağkalım verilerine HBYS üzerinden ulusal ölüm bilgilendirme sistemine (ÖBS) erişilerek hastaların ölüm tarihi

verileri elde edildi. Hastaların ölüm nedenlerine hastanemizde yatışları esnasında ölenlerin ölüm nedenleri HBYS üzerinden epikriz verileri incelenerek not edildi. Buna göre çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hasta ve/veya yakınlarından aydınlatılmış onam alınarak araştırma sürecine başlandı. Çalışmanın akış şeması ve “görsel öz” Şekil 8. ile özetlenmiştir.



Şekil 8. Çalışmanın Temsili Akış Şeması ve Görsel Özü

3.5. PATOLOJİ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmanın patolojik veri incelemesi tek merkezli değildi. Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Patoloji Anabilim Dalı’nda yapılan incelemelerde Hematoksilen-Eozin (H-E) boyalı preparatlar Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından incelendi. İmmünohistokimya değerlendirme için lezyon alanının en net örneklendiği kanama ve nekroz alan içermeyen preparatlar seçildi.

Seçilen preparatların parafin bloklarından pozitif yüklü lamlara 2 µm kalınlığında kesitler alındı. Hazırlanan camlar etüvde 70 °C sıcaklıkta deparafinize edilerek Ventana Benchmark Ultra otomatik boyama cihazına yerleştirildi. Primer antikor olarak BCL-2 (Cell Marque-124), BCL-6 (Leica/564), ve C-Myc (SMTY/Ep121) monoklonal antikor kullanıldı ve Ventana Benchmark Ultra otomatik immünohistokimyasal boyama cihazına yerleştirildi.

Boyama işlemi bittikten sonra cihazdan alınan kesitler deterjanlı su ve ardından akan su ile yıkanarak durulandı. %96'lık alkolden geçirildi, 65 °C etüvde 10 dakika kurutulduktan sonra ksilene alındı. Lamlar film kapama ile kapatılarak ışık mikroskobunda inceleme için hazır hale getirildi. Hastaların C-Myc mutasyonu ile birlikte BCL-2 ya da BCL-6 gen mutasyonları pozitif olması halinde DEL ve bu üç gen mutasyonunun bir arada bulunması ise TEL olarak belirlenerek sınıflandı.

Ayrıca hastaların patoloji verileri CD-10, BCL-6 ve MUM1 verileri üzerinden GM, GMD alt tip olarak Hans sınıflandırmasına göre kategorize edildi (41).

3.6. PROGNOSTİK TESTLER VE SAĞKALIM VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların tanı aldıkları tarihlerdeki yaş, ECOG performans skorları Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği arşiv verilerinden elde edildi, Ann Arbor evresi ve ektranodal hastalık bulguları bPET görüntülemeleri tekrar değerlendirilerek belirlendi ve IPI skorları hesaplandı.

Klinik bulguları ile nüks şüphesi olan hastalara yapılan görüntülemeler ve patoloji verileri incelenerek nüks tarihleri tespit edildi. Eğer hastaların başlangıçta tedaviye yanıtı var ise iPET tarihi ile nüksün gerçekleştiği tarih arasında kalan süre ay olarak not edildi, eğer hastalık bPET ile iPET arasında progrese olduysa bu iki bu iki görüntüleme arasındaki tarih not edilerek progresyonsuz sağkalım verisi hesaplandı. Hastaların patoloji verileri, PET/BT görüntüleme verileri ve laboratuvar verileri ve klinik bilgileri incelenerek bunların sağkalımı belirlemedeki etkileri araştırıldı.

3.7. F-18 FDG PET/BT MOLEKÜL HAZIRLIĞI, GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ VE HASTA HAZIRLIĞI

F-18 FDG PET/BT görüntülemesi öncesi hastalar en az dört saatlik açlık süresini tamamladıktan sonra görüntülemeye alındı. Kliniğin rutin görüntüleme protokolü gereği çekimden 6 saat öncesinde hastalara intestinal sistemin pozitif

kontrastlanmasını sağlamak amacıyla oral kontrast madde (Iohexsol 350 mgI/mL) 1,5 litrelik suya karıştırılarak içirildi.

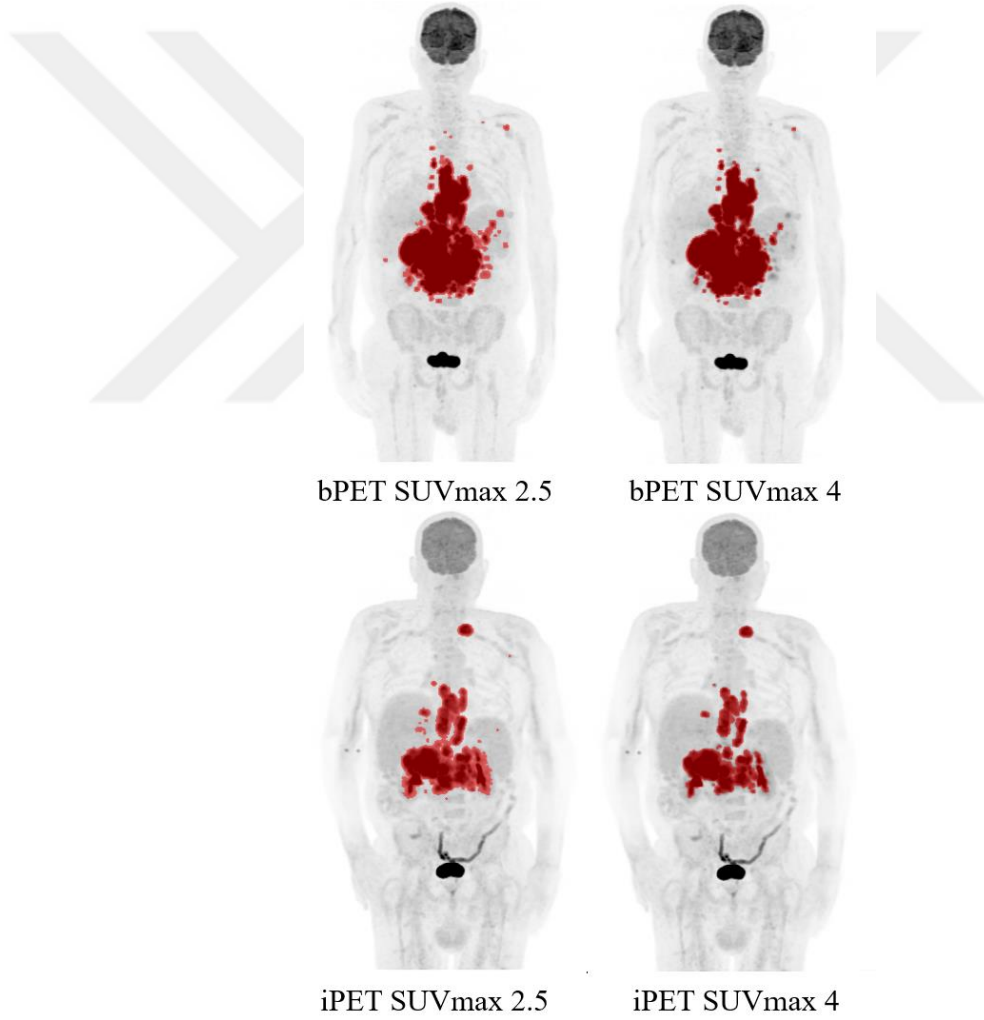
Çekim öncesi kan glukoz düzeyi 200 mg/dl ve altında olan hastalara intravenöz yol ile kilogram başına 3-5 MegaBecquerel (MBq) F-18 FDG enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon sonrasında hastalar sakin ve vücut ısıları korunacak şekilde yaklaşık 60 dakika bekleme süresi tamamlandıktan sonra görüntülemeye alındı.

Görüntüleme alanı verteks-üst uyluk seviyesini kapsayacak şekilde hastalar supin pozisyonda yapıldı. Anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltilmesinde kullanılmak üzere tanısız olmayan düşük doz BT ile çekim alanı tarandı. Ardından aynı alan için PET çekimine geçildi; her yatak için 2 dakikalık süreyle çekimler yapıldı. Görüntülemeler Siemens Biograph 6 LSO HI-REZ entegre cihaz (Siemens Medical Solutions, Chicago, IL, ABD) ve General Electrics Discovery MI 3 Ring PET/BT (GE Healthcare, Milwaukee, ABD) cihazları ile yapıldı. Her iki cihazda da tüm PET görüntüleri 3B modunda elde edildi ve sıralı alt grup beklenti maksimizasyonu (OSEM) metodu (Siemens Biograph 6 LSO HI-REZ için 4 tekrarlama, 8 alt grup, Discovery MI DR için 3 tekrarlama, 16 alt grup) kullanıldı. Siemens Biograph 6 LSO HI-REZ’de Post-rekonstrüksiyon görüntülerine düzleştirici Gaussian filtreleme (yarı genişlikte 5 mm tam genişlik) işlemi yapıldı. GE Discovery MI 3 Ring cihazda ise rekonstrüksiyon algoritmasında OSEM’e ek olarak blok sıralı beklenti maksimizasyonu (BSREM) (Bayesian faktör: 700) ve nokta yayma işlevi (PSF) yöntemleri kullanıldı.

3.8. F-18 FDG PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Görüntülerin değerlendirmesi amacıyla General Electric Advanced Workstation (AWS) sürüm 3.2. kullanıldı. F-18 FDG PET/BT görüntüleri maksimum yoğunluklu projeksiyon (MIP) ve 3 boyutlu kesitsel görüntüler olarak incelendi. Hastaların sistemde kayıtlı tüm görüntüleri öncelikle vizüel olarak değerlendirildi. Hastalığın yaygınlığı belirlenerek Ann Arbor ve ektranodal tutulum lokalizasyonları belirlendi.

Semikantitatif parametrelerin ölçümleri PET bilgisayar destekli hacimsel raporlama (VCAR®) yazılımı ile yapıldı. Tüm vücut görüntüleri üzerinden tüm lezyonlara ait ilgi alanları (ROI) çizilerek SUV_{max} , MTV ölçümleri yapıldı. Ayrıca hedef lezyon olarak belirlenmiş lezyonlara ait SUV_{peak} , total lezyon glikolizi (TLG) ve SUV_{mean} değerleri tespit edildi. Toplam lezyon sayısı 20 üzerinde olduğunda tüm vücut bölgelere ayrılarak bölgesel analizlerin sonuçları toplanarak değerlendirildi. Hastaların ölçümlerinde fizyolojik alanların ve otomatize ölçümde oluşan eksik ölçümler el ile düzeltildi. MTV ölçümleri için SUV_{max} eşik değeri 4 kullanıldı (Şekil 9).



Şekil 9. PET/BT Değerlendirmesi Farklı SUV_{max} Eşik Değerleri

PET/BT görüntülemesinin BT komponentinden RECIL ve Lugano kriterlerine uygun olarak en büyük 3 lezyonun uzun çaplar toplamı ve 6 lezyona ait çaplar çarpımı toplamı ölçülerek kaydedildi. Görüntülemeler karşılaştırmalı değerlendirildi, hedef

lezyonlar bPET üzerinden belirlendi. PET ve BT ölçümlerinin tamamı bPET ve iPET için ayrı ayrı yapıldı (10,11). Bu iki görüntülemenin verileri birbiri ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Hastaların iPET görüntülemelerinin değerlendirmesinde hedef lezyonlar dışında ya da hedef lezyonlardan birinin bPET görüntülemesine göre diğerlerine göre daha az yanıtı ya da yanıtı olmadığı durumlarda, bu lezyona ait semikantitatif PET parametreleri ayrı olarak kaydedildi. Eğer tüm lezyonlar bPET'e göre tam-tama yakın yanıtı ise iPET aşamasında ölçülebilir en uzun çaplı lezyonun iPET ve bPET verileri gösterge lezyon olarak kullanıldı. Bu değerlendirmede olası farklı genetik klonu sahip ya da tedavi dirençli olduğu tespit edilen lezyonların tek başına prediktif değerinin hesaplanması amaçlandı.

Hastaların tüm vücut SUV_{max} değerleri üzerinden iPET ve bPET aşamasındaki en yüksek FDG tutulumu olan hastalık ilişkili lezyonlar alınarak $(bPETSUV_{max} - iPETSUV_{max})/bPETSUV_{max}$ formülü kullanılarak ortaya çıkan değer 100 ile çarpılıp yüzdesel ΔSUV_{max} yüzdesel sonucu hesaplandı.

Karşılaştırmalı değerlendirmelerde bPET ve iPET görüntüleri üzerinden tüm vücuttaki hastalık ilişkili lezyonların yanı sıra karaciğer sağ lobdan yaklaşık olarak 30 ml hacminde sferik ROI çizilerek referans karaciğer SUV_{max} ve SUV_{mean} değerleri hesaplandı. Elde edilen değerler tedavi yanıt değerlendirme kriterlerinde kullanıldı.

Son olarak hastaların görüntülerini karşılaştırmalı değerlendirme esnasında iPET görüntülemesinde bazı hastaların görüntülerinin incelenmesinde torakal kesitlerde akciğer parankiminde anatomik olarak karşılığı görülmeyen diffüz arka plan yapıları göre ve bPET akciğer parankimine göre artmış FDG tutulumları izlendiği tespit edildi. Bu bulgu var-yok şeklinde kaydedildi ve bulgunun tedaviler-sağkalım verileri ile ilişkisi incelendi.

Tüm veriler elde edildikten sonra hastalar farklı tedavi yanıt kriterlerine göre kategorik olarak sınıflandırıldı ve karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla tüm kriterlere göre cevap yanıtı var-yok olarak iki gruba ayrıldı (Tablo 11). Bu işlemde RECIL kriterlerinde ortaya çıkan MY grubu sağkalım benzerliğini değerlendirmek amacıyla iki önce PY grubu daha sonra da SH grubu içerisinde kodlanarak incelenmiştir.

Tablo 11. Tedavi Yanıt Kriterlerinin Kategorize Edilme Şeması

Yanıt Kriteri	Yeterli Yanıt	
	VAR	YOK
Lugano	TY, PY	SH, PH
RECIL1	TY, PY, MY	SH, PH
RECIL2	TY, PY	MY,SH,PH
$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$	$\geq 66\%$	$< 66\%$
Peking	$< 1,6 \times \text{Karaciğer SUV}_{\text{max}}$	$\geq 1,6 \times \text{Karaciğer SUV}_{\text{max}}$
qPET1.3	$< 1,3 \text{ SUV}_{\text{peak}}/\text{KCSUV}_{\text{max}}$	$\geq 1,3 \text{ SUV}_{\text{peak}}/\text{KCSUV}_{\text{max}}$
qPET2.0	$< 2,0 \text{ SUV}_{\text{peak}}/\text{KCSUV}_{\text{max}}$	$\geq 2,0 \text{ SUV}_{\text{peak}}/\text{KCSUV}_{\text{max}}$
$\Delta\text{TMTV}_{\text{yüzdesel}}$	$\geq \text{Eşik değeri}$	$< \text{Eşik değeri}$

TY: Tam yanıt, PY:Parsiyel yanıt, MY: Minor yanıt, SH: Stabil hastalık, PH: Progrese hastalık, TMTV: toplam metabolik tümör volümü, KC: Karaciğer

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde MedCalc® Statistical Software version 22.016 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) kullanıldı. İstatistiksel veriler için anlamlılık alfa değeri $p < 0,05$ olarak belirlendi. Tanımlayıcı sürekli değişkenlerin sunumunda normallik dağılımı gösterip göstermediğinin belirlenmesi için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Tüm sürekli değişkenlerin minimum-maksimum, ortalama, standart sapma ve median değerleri tabloda belirtildi. Normallik dağılımı gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri, normallik dağılıma uymayan sürekli değişkenler için median, minimum-maksimum ve 25.-75. persentil verileri tablo içerisinde kalın font ile sunuldu. Metin içerisinde normallik

dağılımı gösterenler ortalama±standart sapma, göstermeyenler ise median(minimum-maksimum) şeklinde belirtildi. Kategorik değişkenlere ait veriler sıklık ve yüzdesel verileri ile belirtildi.

Tedavi yanıt kriterlerinin kategorik sınıflandırması sonrası sağkalım verileri üzerindeki öngörü güçlerinin karşılaştırması amacıyla Cox regresyon analizi yapıldı ve Harrell's C-endeksi ile prediktif karşılaştırmaları yapıldı. Diğer kategorik değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla tek değişkenli regresyon analizleri uygulandı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerin bağımsız öngörü gücünü incelemek amacıyla çok değişkenli Cox hazard-ratio modeline göre analiz yapıldı.

Hastaların progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GSK) sonuçları üzerinden sürekli değişkenler için ROC eğrileri çizildi. Çizilen ROC eğrileri üzerinden eşik değer belirlemek amacıyla Youden endeksi kullanıldı ve eğri altında kalan alanlar (EAA) belirtildi. Kategorik değişkenlerin sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi, istatistiksel analizde log-rank testi analizi kullanıldı ve sağkalım sonuçları görselleri oluşturuldu.

Sağkalım verilerinin sansürlü veriler olarak incelenebilmesi amacıyla tüm hastaların iki yıllık PSK verileri incelendi. Bu incelemede de ölüm ve progresyon varlığı sağkalımı etkileyen olay olarak kabul edildi. Farklı tedavi yanıt değerlendirme kriterleri ile iki yıllık PSK verileri arasında Ki-Kare testi analizi yapıldı ve diagnostik performans yöntemi ile sensitivite, spesifite ve doğruluk(accuracy) değerleri hesaplandı. RECIL kriterleri iki farklı kez kodlandıktan sonra bu iki kodlama ile Lugano kriterlerinin arasındaki uyumluluğu karşılaştırmak amacıyla Cohen's Kappa testi uygulandı ve Kappa katsayıları karşılaştırıldı.

Görüntülemelerde elde edilen PET ve BT görüntülerine ait değişkenlerin birbiri ile korelasyonunu incelemek amacıyla Spearman korelasyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. HASTA KARAKTERİSTİKLERİ

4.1.1. Hastaların Genel Bilgileri

WHO HAEM5 sınıflama sistemine göre Büyük B hücreli lenfoma kategorisinde yer alan, tanısı biyopsi ile doğrulanmış, klinik uygunluğuna göre R-CHOP ve eş değeri tedavilerinden herhangi birini üç ya da dört kür olacak şekilde 21 gün aralıklar ile aldıktan sonra yeniden evreleme amacıyla tedavi sonrasında PET/BT görüntülemesi yapılmış 102 hasta dahil edildi. Hastaların bPET ve iPET görüntülemeleri arasındaki zaman ortalaması $3,6 \pm 0,19$ ay olarak tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 48'i kadın 54'ü erkekti. ECOG performans skorlamasına göre sınıflandırıldığında 32'si (%31,4) ECOG 0, 37'si (%36,3) ECOG 1, 23'ü (%22,5) ECOG 2, 10'u (%9,8) ECOG 3 olarak tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması $57 \pm 15,14$ olarak tespit edildi.

Hastaların GSK ve PSK verileri incelendiğinde, hastaların 34'ünde (%33,3) progresyon ve/veya ölüm olayı mevcut iken (PSK), çalışma verileri incelendiği anda 31 hastanın (%30,39) hayatını kaybettiği tespit edildi (GSK). GSK ortalama $45,37 \pm 21,31$ ve PSK median 41,5 (3-86) ay olarak tespit edildi.

Hastaların HBYS sistemi üzerinden ölüm nedenleri incelendiğinde 18 hastada relaps/refrakter hastalık sonrası ilerleyen sistemik hastalık nedeniyle, 7 hastanın sepsis nedeni yoğun bakım yatış sonrası, 3 hastanın diğer nedenler ile öldüğü tespit edilirken 3 hastaya ait ölüm zamanlarına erişilse de ölüm nedeni bilgilerine erişilemedi.

4.1.2. Hastalara Ait Patoloji Verileri

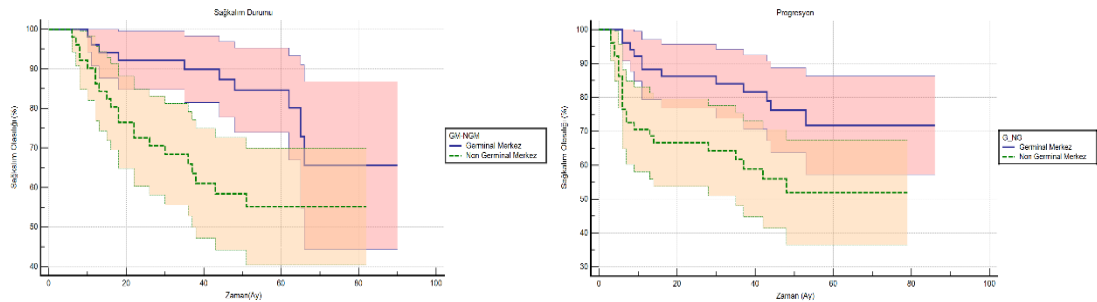
Hastaların kayıt sistemleri ve dosya takiplerindeki patoloji verileri incelenerek gruplandırma yapıldı, gruplandırma tanı anındaki çok merkezli raporlamalar üzerinden yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 66'sı DBBHL NOS, 29 hasta CD20+ yüksek gradeli BBHL, 3 hasta T hücresi/histiyositten zengin BBHL, 2 hasta anaplastik alt tip DBBHL ve 1 hasta mediastinal tip DBBHL olarak tanımlanmıştı.

İmmünohistokimyasal çalışma sonuçlarına göre hastalar GM, GMD olarak iki gruba ayrıldı. Buna göre 51 (%50) hasta germinal merkez orijinli, 51 (%50) hasta non

germinal merkez orijinli, gruptaydı. Ayrıca hastaların C-Myc, BCL-2 ve BCL-6 kullanılarak DEL, TEL, double-triple ekspresör lenfoma yok ve sınıflandırılmayan olarak gruplandırıldı. Hastaların 11'i (%10,8) DEL, 26'sı (%25,5) TEL ve 13'ü double triple ekspresör lenfoma yok grubunda sınıflandırılırken, 52 hasta sınıflandırılmayan olarak kategorize edildi.

Hastaların GM, GMD olarak ayrımı yapıldıktan sonra yapılan sağkalım incelemesinde GM orijinli 51 hastanın 12'sinde progresyon 10'unda ölüm durumu tespit edilirken, GMD orijinli 51 hastanın ise 22'sinde progresyon 21'inde ölüm tespit edildi.

Hastalık patolojik orijini ile hastaların sağkalım verileri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan Kaplan-Meier analizlerinde 53 aya karşılık 38 ay median GSK ve 2,63'lük HR %95 güven aralığı ile GM'nin GMD'ye karşı sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğu tespit edildi ($p= 0,0078$). Ayrıca PSK ile lenfoma orijini arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan Kaplan-Meier analizinde 47 aya karşılık 31 ay median olaysız sağkalım 2,39 katlık HR %95 güven aralığı ile GM'nin GMD'ye göre PSK açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğu tespit edildi ($p= 0,0127$) (Şekil 10)



Şekil 10. Hastalık Orijini ile Oluşturulan Kaplan-Meier Analizi

Hastaların DEL, TEL olma durumu ile ektranodal hastalık varlığı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Ki-Kare testi analizi yapıldı. Yapılan analizde DEL, TEL varlığı ile artmış ektranodal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p= 0,5303$) (Tablo 12).

Tablo 12. Double-Triple Ekspresör Lenfoma Ekstranodal Hastalık İlişkisi

Ekstranodal Tutulum	DEL-TEL		Toplam
	Yok	Var	
Yok	8	19	27 (54.0%)
Var	5	18	23 (46.0%)

Ki-Kare testi, Not: Tablo yalnızca Double-triple ekspresör bulgusu belirlenebilen hastalar üzerinden yapılmıştır.

4.1.3. Hastalara Ait Prognostik Skorlama Sonuçları

Hastalara ait yaş, ECOG performans skorlaması, tedavi öncesi LDH değerleri ve Ann Arbor sınıflaması ve birden fazla organda ekstranodal hastalık bulgusu mevcudiyeti üzerinden hesaplanan IPI ve R-IPI skorlama sonuçları hesaplandı. Buna göre IPI sınıflamasında 44 (%43,1) hasta düşük, 22 (%21,6) hasta düşük-orta, 16 (%15,7) hasta orta-yüksek, 20 (%19,6) hasta ise yüksek risk grubunda sınıflandı. R-IPI sınıflandırmasında ise 16 (%15,7) hasta çok iyi, 50 (%49) hasta iyi, 36 (%35,3) hasta ise kötü risk grubundaydı. Hastaların tedavi öncesi dönemde elde edilen kategorik değişkenleri ile PSK ve GSK sonuçları arasındaki ilişki incelendi (Tablo 13).

Tablo 13. Kategorik değişkenlerin progresyon ve sağkalım durumu

		Progresyon				Ölüm			
		Yok		Var		Sağ		Eksitus	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yaş	<60	44	64,7	14	41,2	46	64,8	12	38,7
	≥60	24	35,3	20	58,8	25	35,2	19	61,3
ECOG	0	29	42,6	3	8,8	30	42,3	2	6,5
	1	21	30,9	16	47,1	24	33,8	13	41,9
	2	11	16,2	12	35,3	10	14,1	13	41,9
	3	7	10,3	3	8,8	7	9,9	3	9,7
	4	1	1,4	1	2,9	1	1,4	1	3,1
Ann Arbor Score	1	18	26,5	2	5,9	19	26,8	1	3,2
	2	20	29,4	5	14,7	21	29,6	4	12,9
	3	8	11,8	8	23,5	9	12,7	7	22,6
	4	22	32,4	19	55,9	22	31,0	19	61,3
Ekstranodal tutulum	Tutulum yok	45	66,2	14	41,2	47	66,2	12	38,7
	1 organ	18	26,5	3	8,8	17	23,9	4	12,9
	2 ve üzeri tutulum	5	7,4	17	50,0	7	9,9	15	48,4
IPI Sınıflaması	Düşük	39	57,4	5	14,7	40	56,3	4	12,9
	Düşük-Orta	12	17,6	10	29,4	14	19,7	8	25,8
	Orta Yüksek	8	11,8	8	23,5	9	12,7	7	22,6
	Yüksek	9	13,2	11	32,4	8	11,3	12	38,7

	Çok iyi	16	23,5	0	0,0	16	22,5	0	0,0
R-IPI	İyi	35	51,5	15	44,1	38	53,5	12	38,7
	Kötü	17	25,0	19	55,9	17	23,9	19	61,3
Cinsiyet	Kadın	32	47,1	16	47,1	35	49,3	13	41,9
	Erkek	36	52,9	18	52,9	36	50,7	18	58,1
Mediastinal Bulky Hastalık	Yok	61	89,7	34	100,0	64	90,1	31	100,0
	Var	7	10,3	0	0,0	7	9,9	0	0,0
C-Myc	Yok	9	13,2	3	8,8	10	14,1	2	6,5
	Var	23	33,8	14	41,2	23	32,4	14	45,2
	Bilinmiyor	36	52,9	17	50,0	38	53,5	15	48,4
BCL-2	Yok	13	19,1	4	11,8	13	18,3	4	12,9
	Var	50	73,5	29	85,3	53	74,6	26	83,9
	Bilinmiyor	5	7,4	1	2,9	5	7,0	1	3,2
BCL-6	Yok	11	16,2	4	11,8	11	15,5	4	12,9
	Var	55	80,9	29	85,3	57	80,3	27	87,1
	Bilinmiyor	2	2,9	1	2,9	3	4,2	0	0,0
Double Ekspresör	Bilinmiyor	35	51,5	17	50,0	37	52,1	15	48,4
	DEL- TEL yok	10	14,7	3	8,8	11	15,5	2	6,5
Triple Ekspresör	DEL	8	11,8	3	8,8	7	9,9	4	12,9
	TEL	15	22,1	11	32,4	16	22,5	10	32,3

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IPI: Uluslararası prongostik endeks

4.2. F-18 FDG PET/BT BULGULARI

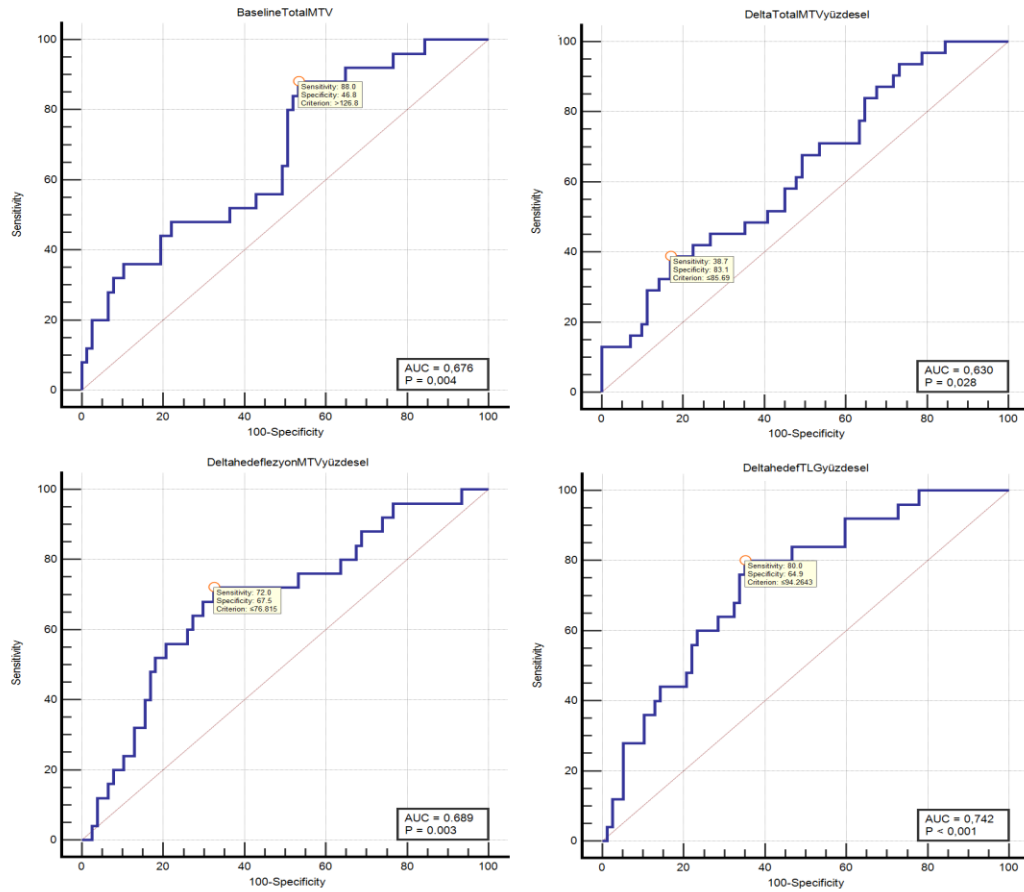
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların bPET görüntülemesinde en az bir karaciğerin SUV_{max} değerinden daha yüksek FDG tutulumuna sahip lezyon mevcuttu. Hastaların PET/BT görüntülemesinde PET komponentine semikantitatif parametrelerin yanı sıra BT komponentinden elde edilen veriler mm² ve mm cinsinden kaydedildi. Çalışmaya katılan hastaların PET/BT görüntüleri ile elde edilen sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı veriler Tablo 14'te belirtilerek normallik dağılımı gösteren verilerin p değerleri işaretlendi. Yapılan incelemede tüm vücut SUV_{max} değerinin bPET için ortalama 25,86±13,56 olduğu, iPET için median 3,47 (0-47,7) olduğu tespit edildi.

Tablo 14. PET/BT sürekli değişkenlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Değişken	Minimum	Maksimum	Median	25 - 75 Persentil	Ort.	SD	Shapiro Wilk
bPET hedef lezyon MTV	0,39	1970,00	27,47	7,87 - 104,00	103,31	226,3173	<0,0001
bPET hedef SUV _{mean}	1,26	27,08	10,60	5,73 - 15,88	11,16	6,4361	0,0007
bPET hedef lezyon TLG	2,50	13121,90	266,45	57,10 - 1209,80	1251,73	2368,0627	<0,0001
bPET KC SUV _{max}	0,71	6,90	2,99	2,31 - 3,58	3,02	1,0286	0,0041
bPET KC SUV _{mean}	0,37	4,27	2,10	1,51 - 2,56	2,09	0,7627	0,1042*
bPET Lugano BT	110,00	25215,42	3279,44	1481,80 - 6470,09	5050,34	5390,5635	<0,0001
bPET RECIL BT	12,50	308,20	98,30	71,40 - 138,70	109,33	61,4048	<0,0001
bPET Toplam MTV	2,58	3385,04	188,45	68,73 - 569,20	452,72	623,7334	<0,0001
bPET TV SUV _{max}	3,72	66,31	25,15	14,93 - 35,16	25,86	13,5677	0,0117*
ΔhedefMTV _{yüzdesel}	-792,99	100,00	84,64	47,19 - 94,35	36,47	147,6156	<0,0001
ΔhedefSUV _{mean} _{yüzdesel}	-1148,89	100,00	75,62	38,81 - 87,25	33,59	161,9986	<0,0001
ΔhedefTLG _{yüzdesel}	-10835,48	100,00	95,35	79,24 - 99,14	-144,93	1328,1408	<0,0001
ΔLuganoBTmm ²	-8008,54	23433,03	2209,41	848,21-4697,44	3722,96	4996,80	<0,0001
ΔRECILBTmm	-78,30	259,20	48,35	28,50-75,20	56,70	50,87	<0,0001
ΔLuganoBT _{yüzdesel}	-155,19	100,00	81,73	66,10 - 89,77	71,78	34,5936	<0,0001
ΔRECILBT _{yüzdesel}	-70,22	100,00	52,99	35,40 - 67,21	49,51	25,9809	<0,0001
ΔTMTV	-2557,650	3365,69	152,61	49,02 - 531,00	374,94	693,6701	<0,0001
ΔTMTV _{yüzdesel}	-521,01	100,00	95,73	88,86 - 98,45	75,42	77,1306	<0,0001
ΔTVSUV _{max}	-123,259	100,00	85,73	66,40 - 92,27	72,15	36,8350	<0,0001
iPET hedef MTV	0,00	432,00	5,24	1,78 - 14,90	22,32	62,2383	<0,0001
iPET hedef SUV _{mean}	0,00	37,84	2,32	1,53 - 4,32	4,21	5,4008	<0,0001
iPET hedef TLG	0,00	9477,90	13,65	4,30 - 40,40	193,92	970,8570	<0,0001
iPET KC SUV _{max}	1,33	6,53	2,91	2,36 - 3,61	3,10	1,0196	0,0003
iPET KC SUV _{mean}	0,89	16,10	2,11	1,630 - 2,59	2,29	1,5462	<0,0001
iPET LuganoBT	0,00	24464,40	576,15	220,60 - 1413	1337,12	2908,5473	<0,0001
iPET RECILBT	0,00	262,60	43,25	27,300 - 72,10	52,92	39,5013	<0,0001
iPET TotalMTV	0,00	3567,00	9,06	2,670 - 30,75	77,78	373,5848	<0,0001
iPET TVSUV _{max}	0,00	47,27	3,47	1,800 - 6,72	6,12	7,6870	<0,0001
iPET TVSUV _{peak}	0,50	26,25	2,49	1,700 - 4,28	4,43	5,3436	<0,0001

*Shapiro-Wilk testi, bPET: başlangıç PET/BT, iPET: interim PET/BT, MTV: Metabolik tümör volümü, SUV: Standardize uptake değeri, RECIL:Response evaluation criteria in lymphoma, TLG: Total lezyon glikolizi, TV: Tüm vücut

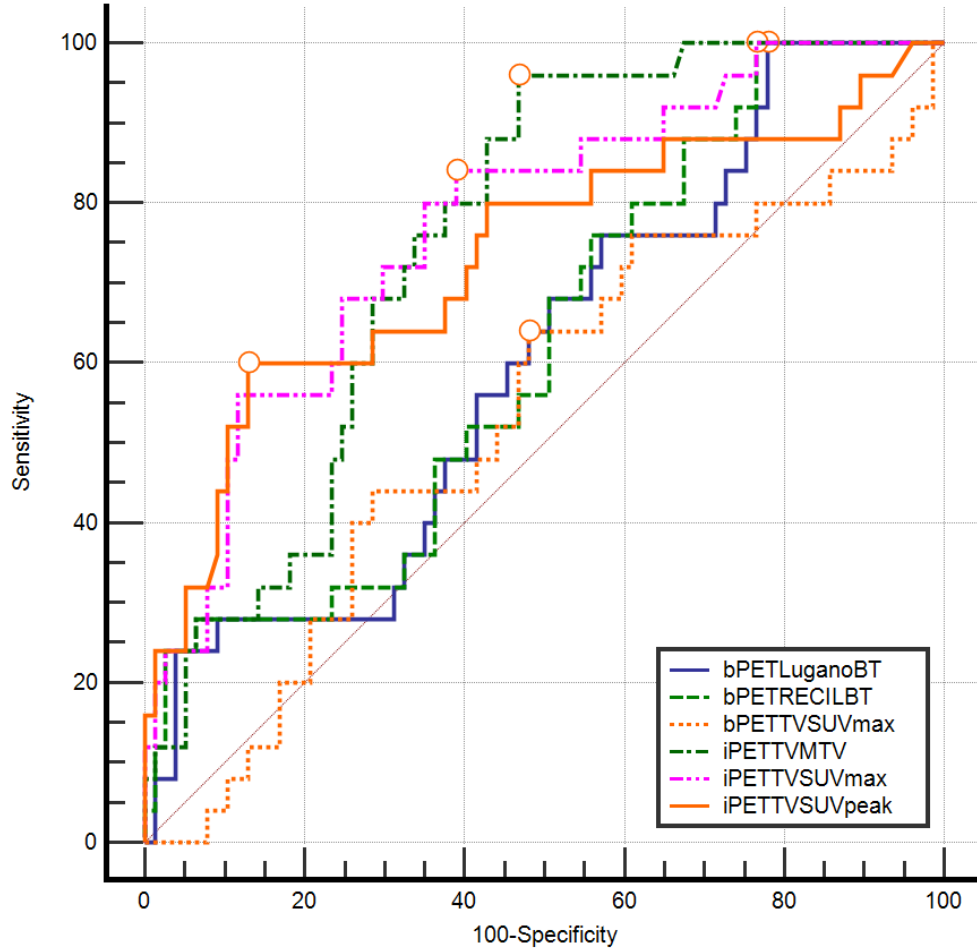
Hastaların bPET görüntülemesinde tüm vücut SUVmax değeri ve karaciğer SUVmax değerlerin normallik dağılımı gösterirken, her iki görüntülemedeki diğer tüm sürekli değişkenler normallik dağılıma uymamaktaydı. Hastaların sürekli değişkenleri üzerinden sağkalım ile ilişkili eşik değerlerinin belirlenmesi amacıyla ROC eğrileri çizilerek eşik değerler belirlendi. Yapılan analizlerde bPET TMTV için eşik değer 126,8 cm³ (p=0,04—EAA: %67,6—%95 Güven Aralığı: 0,576-0,765), Δ TMTV_{yüzdesel} için eşik değer 85,69 (p=0,028—EAA:%63—%95 Güven Aralığı: 0,529-0,724), Δ HedeflezyonMTV_{yüzdesel} için eşik değer 76,81 (p:0,0026—EAA: %68,9—%95 Güven Aralığı: 0,590-0,777), Δ HedeflezyonTLG_{yüzdesel} için eşik değer 94,26 (p=<0,0001—EAA: %74—%95 Güven Aralığı: 0,646-0,824) olarak tespit edildi (Şekil 11).



Şekil 11. PET/BT Sürekli Değişkenleri için ROC Eğrileri

Diğer sürekli değişkenler için iki yıllık olaysız sağkalım üzerinden karşılaştırmalı ROC eğrileri çizildi ve veriler ile tablo oluşturuldu. Yapılan ROC eğrisi analizinde

bPET görüntülemesinde tüm vücut SUVmax değeri için eşik değeri yapılan analizde EAA <%60 çıkması ve p değeri 0,631 olarak tespit edilmesi nedeniyle belirlenemedi. Diğer tüm değişkenler için ROC eğrisi analizi istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı (Şekil 12) (Tablo 15).



Şekil 12. PET/BT Sürekli Değişkenleri için ROC Eğri Analizleri

Tablo 15. Sürekli PET/BT değişkenleri için karşılaştırmalı ROC analiz sonuçları

Değişken	Eşik Değer	EAA	Standart Hata	%95 Güven Aralığı
bPETLuganoBT	>1076,27	0,603	0,0641	0,501 to 0,699
bPETRECILBT	>60,8	0,618	0,0631	0,517 to 0,713
bPETTVSUVmax	Belirlenemedi	0,533	0,0687	0,432 to 0,632
iPETTotalMTV	>6,09	0,756	0,0487	0,661 to 0,836
iPETTVSUVmax	>3,46	0,774	0,0536	0,680 to 0,851
iPETTVSUVpeak	>4,28	0,732	0,0651	0,635 to 0,815

Not: En yüksek EAA değeri iPET tüm vücut SUVmax değeri değişkeninde olup >3,46 eşik değeri için %84 sensitivite ve %61 spesifite $p < 0,001$ olarak hesaplanmıştır.

Hastaların karşılaştırmalı PET/BT görüntülemelerinden SUV_{max} değişim yüzdeleri hesaplanarak yüzdesel SUV_{max} değeri için çalışma grubunda eşik değer belirlenebilmesi amacıyla 2 yıllık PSK verileri üzerinden ROC eğrisi çizilerek eşik değer belirlendi. Eşik değer ΔSUV_{max} için 75,46 olarak tespit edildi (Şekil 13) ($p < 0,0001$ —EAA: %77,4 ; %95 Güven Aralığı: 0,68-0,85).

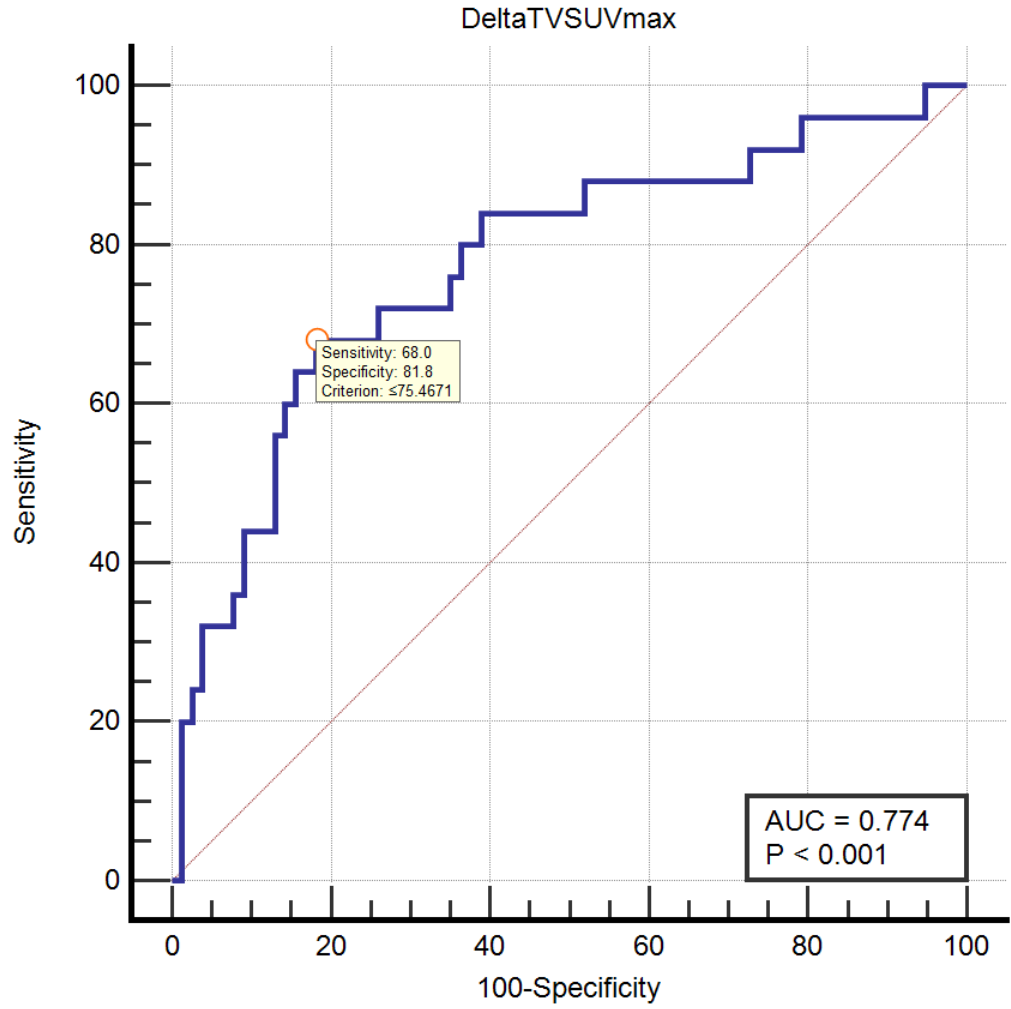
Hedef lezyonlara ait yüzdesel değişim değişkenleri ve iPET-bPET aşamasındaki sürekli değişkenlerin eşik değerleri üzerinden kategorik yeni değişkenler oluşturuldu. Bu değişkenlerin GSK ve PSK üzerinde öngörü gücünü araştırmak amacıyla tek değişkenli Cox proportional hazards regresyon analizi yapıldı (Tablo 16).

Tablo 16. Sürekli PET Değişkenlerine Ait Cox Regresyon Analizi

Değişken	Progresyonsuz Sağkalım				Genel Sağkalım			
	HCG	GA	HR	p	HCG	GA	HR	p
$\Delta HedefSUV_{mean\%}$	0,655	1,57-6,22	3,13	0,0011	0,656	1,78-7,74	3,71	0,0005
$\Delta HedefMTV\%$	0,666	1,59-6,53	3,23	0,0011	0,661	1,50-6,60	3,15	0,0023
$\Delta HedefTLG\%$	0,691	1,98-9,16	4,26	0,0002	0,681	1,95-9,80	4,37	0,0003
iPETMTV	0,698	2,79-29,98	9,81	0,0003	0,674	2,12-17,50	6,10	0,0008
iPETTVSUV _{max}	0,687	1,99-10,56	4,59	0,0003	0,723	1,02-1,07	1,04	0,0001
iPETTVSUV _{peak}	0,689	2,35-9,12	4,63	<0,0001	0,700	2,67-11,10	5,45	<0,0001

HCG: Harrell's C göstergesi, iPET:İnterim PET/BT, MTV:Metabolik tümör volümü, TLG:Total lezyon glikolizi

Hastaların PET/BT görüntülemeleri karşılaştırılarak tedavi yanıt kriterlerine göre iPET aşamasında tedavi yanıtı var-yok düzeninde kategorize edildi (Tablo 17). Bu yanıt kriterleri üzerinden 2 yıllık PSK verileri incelendi. Bu incelemede 2 yıl içerisinde takipte hastalık progresyonu tespit edilen ya da ölüm durumu gerçekleşen hastalar olay durumu var grubunda sınıflandı. Bu kategorik kriterlerden $\Delta TMTV_{yüzdesel}$ değişkeni ROC eğrisinde çıkan 85,69 eşik değeri üzerinden oluşturularak gruba eklendi. Her yanıt kriteri için ayrı ayrı sensitivite-spesifite, negatif-pozitif prediktif değerler ve doğruluk yüzdeleri tespit edildi (Tablo 18).



Şekil 13. $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ yüzdesel değişkeni 2 yıllık PSK üzerinden elde edilen ROC eğrisi.

Tablo 17. Tedavi Yanıt Kriterlerine Göre Hastaların İnterim PET Dağılımı

Tedavi Yanıt Kriteri	Yeterli Yanıt		Yanıtsız Hasta (%)
	Var	Yok	
RECIL1	93	9	8,82
RECIL2	80	22	21,57
Lugano	89	13	12,75
$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$	72	30	29,41
qPET1.3	54	48	47,06
qPET2.0	77	25	24,51
Peking2	92	10	9,80
ΔTMTV	79	23	22,55

$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ %66 eşik değere göre hesaplanmıştır. TMTV: Toplam metabolik tümör volümü, Eşik değeri 85,69 olarak kabul edildi. RECIL için minör yanıt kriterleri RECIL1 için parsiyel yanıt, RECIL2 için stabil hastalık kabul edildi.

Tablo 18. İki Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Verileri ve Tedavi Yanıt Kriterleri

Test	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD	Doğruluk
Lugano	%36	%94,8	%69,2	%82	%80,3
RECIL1	%24	%96,1	%66,6	%79,5	%78,4
RECIL2	%44	%85,7	%50	%82,5	%75,5
$\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$	%68	%83,1	%56,6	%88,8	%79,4
Peking	%32	%97,4	%80	%81,5	%81,4
qPET1.3	%68	%59,7	%35,4	%85,7	%61,7
qPET2.0	%60	%87	%60	%87	%80,4
ΔTMTV	%36	%81,8	%39,1	%79,7	%70,5

TMTV:Toplam metabolik tümör volümü, RECIL için minör yanıt kriterleri RECIL1 için parsiyel yanıt, RECIL2 için stabil hastalık kabul edildi. **PPD:** Pozitif prediktif değer, **NPD:** Negatif prediktif değer

Yapılan analiz sonucunda 2 yıllık PSK verilerine göre en yüksek doğruluk (accuracy) sonucuna sahip tedavi yanıt kriteri Peking kriteri (%81,4) olarak belirlendi.

Daha sonra hastaların GSK ve uzun dönem PSK verileri üzerinden her bir tedavi yanıt değerlendirme kriteri için univariate Cox regresyon analizi yapıldı ve tedavi yanıt kriterleri Harrell's C-göstergeleri değerleri üzerinden karşılaştırıldı.

Yapılan tek değişkenli regresyon analizi sonucunda GSK verileri için en yüksek Harrell's C-Göstergesi değerine sahip yanıt değerlendirme kriteri %66 eşik değerli $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ tedavi yanıt kriteri olarak belirlendi. PSK için ise çalışmadaki verileri üzerinden belirlenen eşik değeri ile oluşturulan %75,46 üzerinden oluşturulan değişken için Harrell's C-Göstergesi değeri en yüksek bulundu (0,723).

Yapılan analizde $\Delta\text{TMTV}_{\text{yüzdesel}}$ değişkeninin %85,69 eşik değeri ile oluşturulan tedavi yanıt kriteri ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı prognostik ilişki tespit edilmedi ($p=0,0554$). Aynı değişken ile PSK için yapılan analiz ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0171$).

Ayrıca RECIL kriterinde MY grubunun SH olarak kodlandığı RECIL2 yanıt kriterlerinin MY grubunun PY olarak kodlandığı RECIL1'e göre sağkalım verileri üzerinde daha yüksek öngörü gücüne sahip olduğu tespit edildi (Sırasıyla PSK ve GSK için Harrell's C-göstergesi:0,644-0,649'a karşı 0,574-0,580). RECIL kriterlerinin

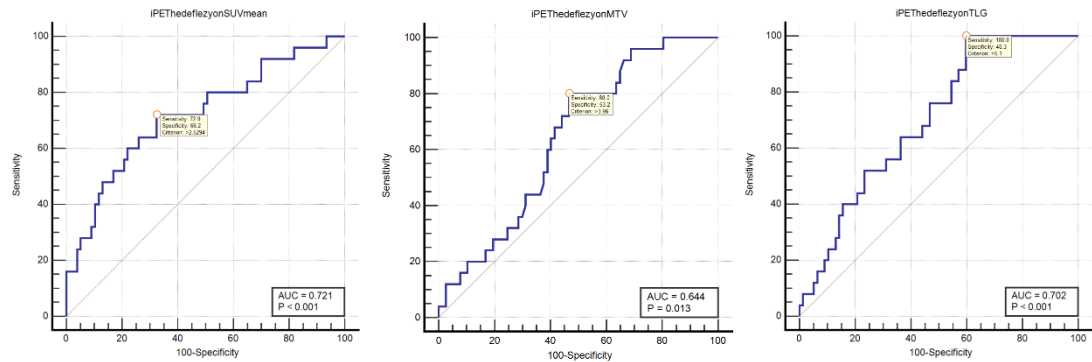
Lugano sınıflaması ile karşılaştırılması amacıyla yapılan Cohen's Kappa analiz testinde MY grubu PY olarak kodlandığında elde edilen Kappa değeri 0,797 (%95 Güven aralığı 0,60-0,98) olarak, MY grubu SH olarak kodlandığında 0,625 (%95 Güven aralığı 0,42-0,82) olarak tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19. Farklı Tedavi Yanıt Kriterlerine Göre Sağkalım Verilerinin Analizi

Kriter	Progresyonsuz Sağkalım				Genel Sağkalım			
	HCG	GA	HR	p	HCG	GA	HR	p
Lugano	0,625	2,32-10,30	4,89	<0,0001	0,622	2,21-10,97	4,92	0,0005
RECIL1	0,574	1,44-8,48	3,50	0,0055	0,580	1,64-10,02	4,05	0,0085
RECIL2	0,644	1,81-7,13	3,59	0,0003	0,649	1,89-8,06	3,90	0,0002
Δ SUVmax ₆₆	0,713	2,69-10,74	5,38	<0,0001	0,718	2,82-12,17	5,86	<0,0001
Δ SUVmax ₇₀	0,713	2,84-11,30	5,67	<0,0001	0,711	2,82-12,05	5,83	<0,0001
ΔSUVmax₇₅	0,723	3,03-12,53	6,16	<0,0001	0,711	2,72-11,95	5,70	<0,0001
Peking	0,611	2,54-12,67	5,67	<0,0001	0,617	2,70-14,27	6,21	<0,0001
qPET1.3	0,625	1,19-4,87	2,41	0,0143	0,641	1,35-6,14	2,88	0,0062
qPET2.0	0,697	2,76-10,81	5,46	<0,0001	0,702	2,87-12,09	5,90	<0,0001
Δ TMTV	0,584	1,16-4,63	2,32	0,0171	0,567	0,98-4,29	2,05	0,0554

Cox-proportional hazards regression analizi TMTV: Toplam metabolik tümör volümü, RECIL: Lenfomalarda tedavi yanıt kriterleri, HCG: Harrell's C-Göstergesi, HR:Tehlike oranı(Hazard ratio), GA: Hazard ratio için %95 Güven aralığı, Δ SUVmax için eşik değer %66, %70 ve %75,46 olarak alınmıştır.

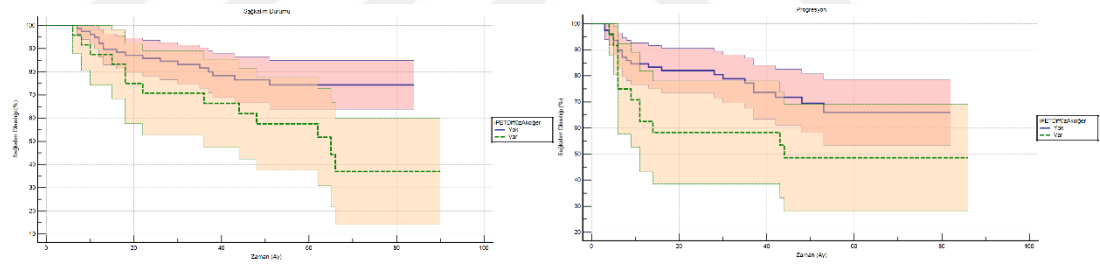
Hastaların iPET aşamasında tedaviye yanıtı olarak ya da en az yanıtı olarak tespit edilen (hedef) lezyonların semikantitatif parametrelerinin 2 yıllık PSK bulguları üzerinden eşik değerlerini belirlemek amacıyla yapılan ROC eğrisi analizlerinde iPET hedef lezyonlara ait SUVmean, MTV ve TLG değerleri için sırasıyla eşik değerleri 2,53–3,96–5,1 olarak belirlendi (Sırasıyla $p<0,001$, EAA:%72,1— $p=0,013$, EAA:%64,4— $p<0,001$, EAA:%70,2)(Şekil 14).



Şekil 14. İnterim PET/BT’de Hedef Lezyonlara Ait ROC Eğrisi İstatistikleri

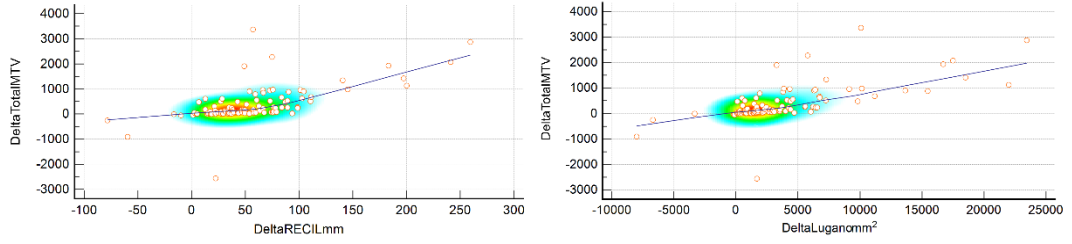
Hastaların bPET görüntülemesindeki TMTV için belirlenen 126,8 cm³ eşik değeri ile GSK ve PSK üzerinden yapılan Cox proportional-hazards regresyon analizinde bTMTV ile GSK ve PSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (sırasıyla p= 0,0124—%95 Güven Aralığı: 1,27–7,60 ve p= 0,0120—%95 Güven Aralığı: 1,26–6,67).

Yapılan iPET görüntülemelerine yönelik incelemelerde çalışmaya dahil edilen bazı hastaların torakal kesitlerinde akciğer parankiminde anatomik olarak belirgin karşılığı ve herhangi anatomik BT komponent belirteci olmaksızın görülen diffüz akciğer FDG tutulumları olduğu tespit edildi. Bu bulgunun diğer değişkenler ile ilişkisi incelendiğinde yapılan Ki-Kare testi analizinde bulgu ile tanı anında ileri yaş, ileri Ann-Arbor evresi ve ektranodal tutulum ile arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p= 0,7615—0,2260—0,1634). Ancak bu bulgu tespit edilen hastalar için yapılan sağkalım analizlerinde GSK ve PSK için yapılan Log-rank testinde GSK için istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi (sırasıyla p= 0,0223—0,0646) (Şekil 15).



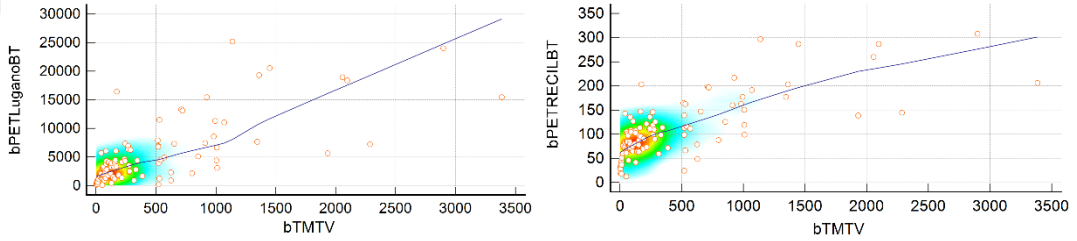
Şekil 15. Diffüz Akciğer Bulgusu Kaplan-Meier Eğrileri

Hastaların bPET ve iPET görüntülemelerinde yapılan analizlerde PET parametrelerinin yanı sıra BT parametrelerinin de ölçümleri yapıldı, bu parametreler ile PET parametreleri arasındaki korelasyonu incelemek amacıyla Pearson korelasyon analizi yapıldı ve Δ TMTV ile Δ RECILBTmm kriteri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede korelasyon tespit edildi (p<0,0001—r=0,6266). Ayrıca TMTV ile Δ LuganoBTmm² değişkeni arasında da istatistiksel olarak anlamlı orta derecede korelasyon tespit edildi (p<0,0001—r=0,6771) (Şekil 16).



Şekil 16. MTV ve BT Değişim Değerlerinin Saçılımsal Grafiği

Korelasyon analizi için bPET görüntülemesindeki sürekli BT ve MTV parametreleri kullanıldığında ise; bPETLuganoBT ve bPETRECILBT parametreleri ile bTMTV değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p < 0,0001$ $r = 0,7188$ — $p < 0,0001$ $r = 0,7230$) yüksek derecede korelasyon tespit edildi (Şekil 17).



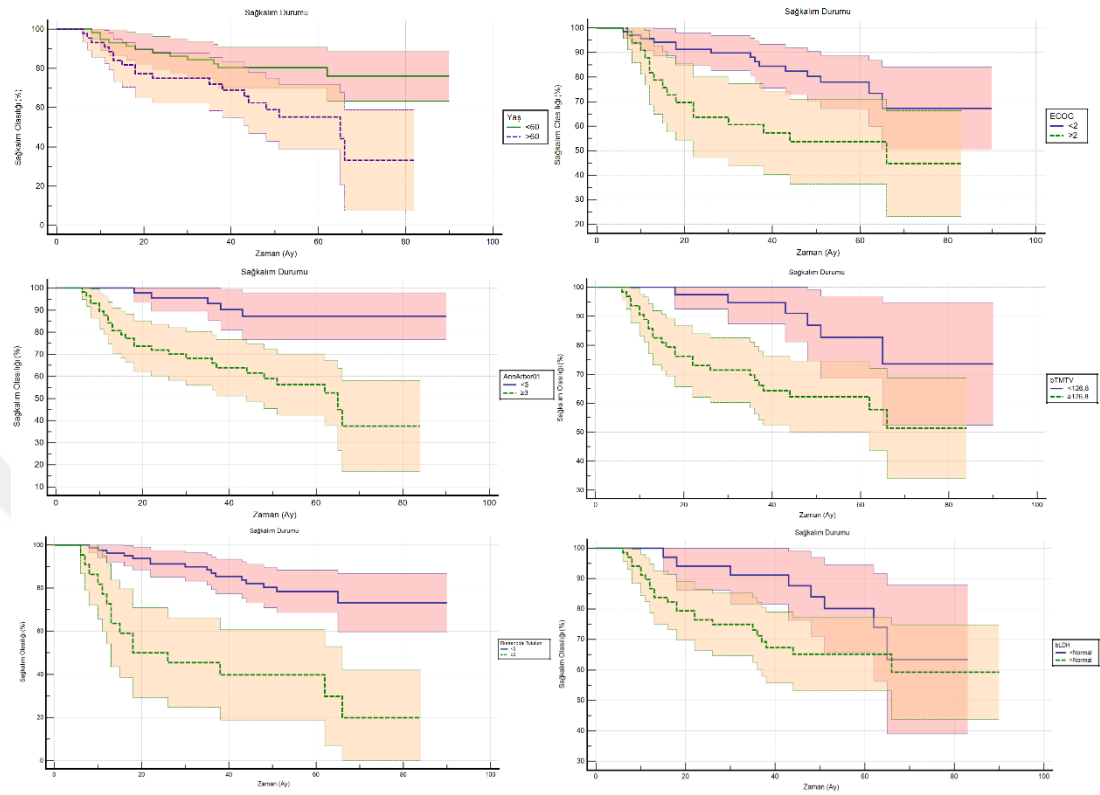
Şekil 17. Başlangıç PET/BT'de MTV ve BT Parametreleri İçin Saçılımsal Grafik

Aynı analizler ΔSUV_{max} ile $\Delta RECILBT_{mm}$ ve $\Delta LuganoBT_{mm^2}$ arasında yapıldığında her iki değişken ile arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi tespit edilemedi (sırasıyla $p = 0,0569$ — $p = 0,05664$). Benzer durum bPET görüntülemesindeki TV SUV_{max} ile bu aşamadaki RECILBTmm ve Luganomm² için de geçerliydi (sırasıyla $p = 0,2140$ — $p = 0,5136$).

4.3. PROGNOSTİK BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRMASI

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi dönemdeki verileri ile elde edilen prognostik belirteçler ile tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri yapıldı. Yapılan sağkalım analizlerinde Log-rank testi ile elde edilen verilerde, GSK ile yaş, ECOG performans skoru, Ann-Arbor skoru, bTMTV, ektranodal yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilirken (sırasıyla $p = 0,0083$ — $0,0062$ — $0,0001$

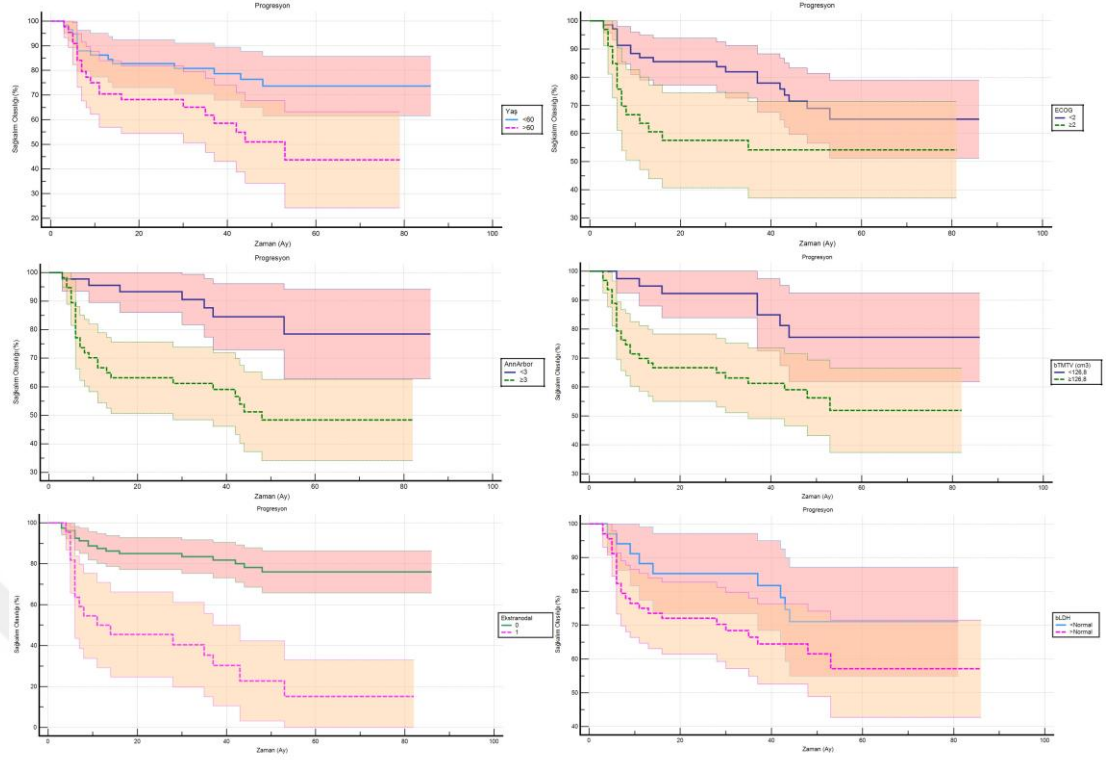
; 0,0082 ; <0,0001) hastaların başlangıç LDH değerinin normalden yüksek olup olmaması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p= 0,1379) (Şekil 18).



Şekil 18. Prognostik Belirteçlerin Genel Sağkalım Kaplan-Meier Eğrileri

Aynı değişkenler ile PSK verileri ile yapılan sağkalım analizinde yapılan Log-rank testinde ise yaş, ECOG performans skoru, Ann-Arbor skoru, bTMTV, ektranodal tutulum (sırasıyla p= 0,0138—0,0439—0,0007—0,0079—<0,0001) için anlamlı ilişki tespit edilirken, başlangıç LDH değeri için istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p=0,1675) (Şekil 19).

Bu değişkenlerin hepsi dahil edilerek GSK üzerinden yapılan çok değişkenli Cox proportional hazards regresyon analizinde yalnızca Ann-Arbor evreleme skoru yüksek olması ve ikiden fazla vücut kısmında ektranodal tutulum olması bağımsız değişken olarak istatistiksel anlamlı bulundu (sırasıyla p= 0,0350—0,0027) (Tablo 20). Aynı ilişki PSK üzerinden Cox proportional hazards regresyon analizi ile incelendiğinde ise yalnızca tanı anında 60 yaş üstü olmak ve yine ikiden fazla vücut kısmında ektranodal tutulum olması bağımsız değişken olarak istatistiksel anlamlı bulundu (sırasıyla p= 0,0351—0,0003) (Tablo 21).



Şekil 19. Prognostik Belirteçlerin Progresyonsuz Sağkalım Kaplan-Meier Eğrileri

Tablo 20. Genel Sağkalım İlişkili Çok Değişkenli Regresyon Analizi

Değişken	b	SH	Wald	P	HR(b)	95% GA(b)
Yaş	0,7452	0,3825	3,7948	0,0514	2,1069	0,9954-4,4592
ECOG	0,3485	0,4019	0,7518	0,3859	1,4169	0,6445-3,1152
AnnArbor	1,0864	0,5154	4,4432	0,0350	2,9637	1,0792-8,1388
bTMTV	0,2998	0,5814	0,2659	0,6061	1,3496	0,4318-4,2176
bLDH	-0,1513	0,4921	0,09458	0,7584	0,8596	0,3276-2,2551
Ekstranodal	1,2219	0,4078	8,9798	0,0027	3,3936	1,5261-7,5465

LDH: Laktat dehidrojenaz, GA: Güven aralığı, SH: Standart hata, HR: Hazard ratio, ECOG: Doğu onkoloji işbirliği grubu, TMTV: Toplam metabolik tümör volümü

Tanı anında mediastinal kitlesel (bulky) hastalık varlığı ile sağkalım verileri arasındaki ilişki incelendiğinde yapılan Log-rank testinde hem PSK hem de GSK ile mediastinal kitlesel hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,0731$ — $0,0924$).

Tablo 21. Progresyonsuz Sağkalım İlişkili Çok Değişkenli Regresyon Analizi

Değişken	b	SH	Wald	P	HR(b)	95% GA(b)
Yaş	0,7679	0,3643	4,4422	0,0351	2,1552	1,0553 - 4,4016
ECOG	0,2274	0,3843	0,3500	0,5541	1,2553	0,5910 - 2,6663
AnnArbor	0,8027	0,4508	3,1700	0,0750	2,2316	0,9222 - 5,3998
bTMTV	0,3319	0,5330	0,3878	0,5335	1,3936	0,4903 - 3,9610
LDH	-0,2808	0,4692	0,3583	0,5495	0,7552	0,3011 - 1,8941
Ekstranodal	1,4538	0,3990	13,2733	0,0003	4,2793	1,9575 - 9,3547

LDH: Laktat dehidrojenaz, GA: Güven aralığı, SH: Standart hata, HR: Hazard ratio, ECOG: Doğu onkoloji işbirliği grubu, TMTV: Toplam metabolik tümör volümü

Hastaların ECOG performans skoru, yaş, Ann-Arbor skoru, ektranodal tutulum ve LDH değerleri üzerinden oluşturulan IPI, R-IPI ve NCCN-IPI skorlarının sağkalım verileri üzerinden karşılaştırmasında her üç yöntem de Cox proportional Hazards regresyon analizi ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla GSK için $p = <0,0001$ — $0,0001$ — $0,0003$) ve bu üç prognostik metodun karşılaştırmasında Harrell's C göstergeleri sırasıyla 0,750, 0,710 ve 0,720 olarak tespit edildi. Aynı istatistiksel analiz PSK için yapıldığında yine her iki yöntem de Cox proportional Hazards regresyon analizi ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p = 0,0001$ — $0,0002$) ve PSK için bu iki prognostik model karşılaştırıldığında Harrell's C göstergeleri sırasıyla 0,714, 0,693 ve 0,697 olarak tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Büyük B hücreli lenfomalarda iPET görüntülemesinin prognostik gücü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir ve güncel kılavuzlarda önerilen tedavi değerlendirme yöntemidir (10–12,21,109). Ancak özellikle DBBHL hasta grubu ile yapılan iPET temelli tedavi planlaması ile standart prognostik belirteçler ile yapılan tedavi planlamasını karşılaştıran çalışmalarda iPET değerlendirmesine göre yapılan tedavi yönetiminin GSK üzerinde anlamlı katkısı olmadığı belirtilmiştir (9,112). Bu nedenle iPET aşamasında yeni tedavi yanıt kriterlerine ihtiyaç duyulmuş ve pek çok yeni tedavi kriteri tanımlanmıştır (11–15,121). Bizim çalışmamızda da literatürdeki farklı yanıt kriterleri ve bPET ile iPET görüntüleri karşılaştırılarak elde edilen tüm vücuda ait

metabolik tümör volümleri değişimi üzerinden hesaplanan $\Delta TMTV_{yüzdesel}$ kriter olarak belirlenip karşılaştırıldı ve iki yıllık PSK üzerinden en yüksek doğruluk oranına sahip yanıt kriteri Peking kriterleri olarak tespit edilirken, PSK ve GSK için en iyi prediktif tedavi yanıt kriteri ΔSUV_{max} olarak belirlendi.

İki yıllık PSK verileri üzerinden elde edilen analizlerde tüm yanıt değerlendirme kriterlerinin sensitivite değerleri ΔSUV_{max} ve qPET2.0 hariç yüzde ellinin altında tespit edildi ve yaptığımız analizde en yüksek sensitivite değerine sahip yanıt değerlendirme kriterinin ΔSUV_{max} olduğu tespit edildi. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında benzer sensitivite sonuçlarının raporlandığı gözlemlendi (12,122). Bu durumun nedeni NHL hastalarının iPET aşamasında tedaviye yanıt verse bile yüksek nüks oranları olması ve nüks hastalığın yüksek mortalite oranıyla seyretmesi olabilir.

İki yıllık PSK verileri incelendiğinde çalışmamızdaki en yüksek doğruluk değerine sahip tedavi yanıt kriteri Peking kriterleriydi. Bu bulgu detaylıca incelendiğinde çalışmamız ile Peking kriterlerinin tanımlandığı çalışmanın sonuçları arasındaki benzerlikler dikkat çekiciydi. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada (12) iPET aşamasında karaciğer SUV_{max} değerinin 1,6 katı eşik değer olarak belirlenmiş, iPET aşamasında 4 kür R-CHOP tedavisi almış 79 hasta incelenmiş ve PSK üzerinde Peking kriterlerinin sensitivitesi %44, spesifitesi %100 doğruluğu %82,28 olarak bildirilmişti. Bizim çalışmamızda da aynı kriterin sensitivitesi %32, spesifitesi %97,4 ve doğruluğu %81,4 olarak hesaplandı. Çalışmamızın verileri bu benzerliğin ve kısa dönem sağkalım öngörüsü açısından benzerliğin basitçe şu neden ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir, DBBHL hasta grubu yüksek FDG tutulumu göstermektedir (123,124). Tedavi yanıtı olsa dahi rezidü dokuların FDG tutulum seviyeleri kolayca karaciğer SUV değerlerinin üzerinde tespit edilebilmektedir. Bu durum da karaciğer SUV_{max} değerinin eşik değer ve pozitif hastalık kabul edildiği skorlama sistemlerinde yanlış pozitifliklere yol açmaktadır.

Aynı yorum qPET skorlama sistemi sonuçları için de geçerli kabul edilebilir (14). Bu skorlama sistemi lezyon SUV_{peak} değerlerinin karaciğer SUV_{mean} değerlerine oranlanmasına dayanmaktadır ve qPET 1,3 değeri yaklaşık olarak Deauville skor 4 ile denk kabul edilmektedir. Çalışmamızda 48/102 hasta (%47,2) qPET 1,3 skorlama

sistemine göre iPET aşamasında “yeterli yanıt yok” grubunda sınıflanmış, bu da testin spesifitesinin, pozitif prediktif değerinin ve doğruluk sonuçlarının karşılaştırmadaki tüm yanıt kriterlerinden daha düşük düzeyde tespit edilmesine neden olmuştur. Yanlış pozitifliklerden kaçınmak için BBHL hastalığında tedavi yanıt değerlendirmesinde hastalığın FDG afinitesinin yüksek oluşu göz önünde bulundurulmalıdır.

Şu ana dek yaygın olarak kullanılan yanıt değerlendirme kriterleri lezyonların SUV_{max} ve SUV_{peak} gibi metabolik hacimsel verilere dair kısıtlı bilgi veren değişkenler ile BT görüntülemesi üzerinden anatomik bilgiyi eşleştiren yöntemlere dayanmaktaydı (10,11,14). Ancak günümüzde yazılımsal gelişmeler ve bilgisayar öğrenme temelli yöntemlerin ilerlemesi ile tümöral oluşumların üç boyutlu metabolik verilerine erişim daha kolay hale gelmiştir (125). Biz de çalışmamızda VCAR® yöntemini kullanarak hastalara ait bPET ve iPET verilerinden TMTV sonuçlarını elde ettik. Bu veriler kullanılarak oluşturulan $\Delta TMTV_{yüzdesel}$ değişkeni için eşik değer belirlendi ve diğer yanıt değerlendirme kriterleri ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada $\Delta TMTV_{yüzdesel}$ değişkeni için 85,69 eşik değeri referans alınarak oluşturulan tedavi yanıt kriteri, GSK öngörüsü açısından istatistiksel olarak anlamlı değilken PSK öngörüsü açısından istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak karşılaştırmalı değerlendirmede diğer yanıt kriterlerine üstünlüğü tespit edilmedi.

Her ne kadar MTV değişimi bize üç boyutlu hacimsel bir bilgi veriyor olsa da bu değişim hastalığın evresine bağımlı olarak pozitif yönde etkilenmekte, tanı anında erken evre hastalığı olan vakalarda iPET aşamasında minimal rezidüel hastalık durumunda dahi hem parametrik hem de yüzdesel MTV değişiminin bu durumdan etkilendiği tespit edildi. Literatürde şu ana dek $\Delta TMTV$ 'yi kriter olarak belirleyen herhangi çalışma olmasa da Itti ve arkadaşlarının (126) çalışmasında ΔSUV_{max} üzerinden yapılan değerlendirmede benzer bir soruna değinilmiş ve bPET için SUV_{max} 10 değerinden yüksek lezyonu olmayan hastalarda bu yöntemin kullanılmamasını ve iPET aşamasında SUV_{max} değeri 5'in üzerinde lezyon olmayan hastaların negatif kabul edilmesi önerilmiştir. Bu konuda belirleyici olacak daha büyük veri setleri ile yapılacak çalışmalarla $\Delta TMTV$ için belirleyici öneriler ortaya çıkabilir. Ayrıca literatürdeki çalışma iPET aşamasında SUV_{max} 5 değerinin altındaki sonuçları negatif kabul etmeyi önerse de çalışmamızdaki hasta grubunda bPET ve iPET

aşamasındaki tüm vücut semikantitatif parametreleri içerisinde en yüksek EAA değerine sahip olan iPET SUV_{max} için eşik değeri 3,47 olarak belirlendi.

MTV ölçümleri ile ilgili bir diğer sorun nodal ve ektranodal hastalığın birbirinden bu yöntemle ayrıştırılmadan ölçülüyor oluşudur. Tedavi öncesi dönemde TMTV değerinin prognostik değeri pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ann-Arbor evre 2 ve 3 hastaların dahil edildiği ve MTV değerinin Ann-Arbor skorlamasına üstünlüğünün gösterildiği çalışmada hacimsel eşik değer 220 cm³ olarak belirlenmişken (127), DBBHL hastaları ile yapılan pek çok farklı çalışmalarda farklı eşik değerler tespit edilmiştir (128–130). Her evreden hastaların dahil edildiği grupta çalışmamızda, yapılan analizde ise eşik değer 126,8 cm³ olarak hesaplanmış olup, farklı eşik değer sonuçları elde edilmesi muhtemelen çalışmamız ve diğer çalışmalardaki hastaların evre gruplarındaki dağılımından kaynaklanmaktadır. Bu durum beraberinde bir sorunu getirmektedir; TMTV değeri prognostik olsa dahi standardize edilmiş bir eşik değer henüz belirlenmediği için yakın gelecekte raporlama sisteminin içinde yer alması ve klinik rutin kullanıma girebilmesi için IWG-NCCN gibi büyük uluslararası otoritelere ait öneri düzeyine ya da kapsamlı meta analiz çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yakın tarihli çalışmalarda ektranodal toplam MTV ölçüm sonuçlarının nodal hastalığa ve diğer belirteçlere göre sağkalım öngörüsünün daha yüksek düzeyde olduğunu bildirilmiştir (131,132). Çalışmamızda MTV hesaplaması için PETVCAR® eklentisi ve bu eklenti içerisindeki “yapıları vurgulama” seçeneği kullanılmış olup (Bkz: Bölüm 3.8: Şekil 9) bu yöntem ile tek seferde en fazla 20 adet lezyon işaretlenebildiği için bölgesel seçeneklerle ölçümler yapıldı. Lezyonların MTV ölçümleri için literatürde farklı eşik değer önerileri olmakla birlikte çalışmamızda bPET aşamasında oluşabilecek yalancı pozitif sayımların önlenmesi amacıyla SUV_{max} eşik değeri 4 MBq/kg olarak belirlendi (133–135). Bu durumlar da özellikle ileri evredeki hastalarda lezyonların tamamına ait MTV değerlerinin hesaplanabilmesi için ve iPET aşamasında SUV_{max} 4’ün altında olan rezidüel dokuların ölçümleri için elle düzenlemeye ihtiyaç duyuldu. Bu çalışmamızdaki hastaların yaklaşık olarak %50’den fazlasında uygulandı. Bu veriler mevcut koşullarda bu yöntemin yardımcı olduğunu ancak MTV ölçümlerinin standart kullanıma girmesi durumunda daha optimize edilmiş otomatize sistemlere olan gereksinimi göstermektedir.

IWG 2017 yılında RECIL tedavi yanıt kriterlerini duyurmuş ve bu tedavi yanıt kriterlerinde MY grubundaki hastaların (lezyon boyutlarında %10'dan fazla %30'dan az olacak şekilde azalma olan grup) iPET aşamasında PY grubu ile daha uyumlu sağkalım verilerine sahip olabileceği belirtilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da MY grubu PY ve SH olarak kodlandığında RECIL kriterleri ile Lugano arasındaki uyumun karşılaştırması amacıyla yapılan analizde PY olarak kodlanan durum için (Kappa katsayısı 0,79'a karşı 0,62) daha yüksek tespit edildi. Ancak her ne kadar iki yanıt kriteri arasındaki uyum PY olarak kodlanan durum için daha yüksek bulunsa da veriler sağkalım sonuçları üzerinden karşılaştırmalı değerlendirildiğinde MY grubu SH olarak kodlandığında oluşan tedavi yanıt kriterinin sağkalım öngörü gücü hem Lugano yanıt değerlendirme kriterlerinden hem de PY olarak kodlanan diğer durumdan daha yüksek olarak tespit edildi. Bu sonuçlar Berzaczy ve arkadaşlarının (136) benzer yöntem ile yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında onların çalışmasında Kappa katsayılarının sırasıyla 0,69 ve 0,63 olarak belirtildiği gözlemlendi. Testler arası uyumluluk açısından benzer sonuçlar olmasına karşın çalışmamızda sağkalım verilerinin literatürdekinden farklı sonuçlar içerdiği, PSK ve GSK açısından MY grubu hastaların SH olarak kodlandığı durumda sonuçların daha başarılı olduğu tespit edildi. Bu durumun Berzaczy ve arkadaşlarının çalışmasında yalnız DBBHL hastaları değil foliküler lenfoma grubundan hastaları da içermesi ve çalışmalar arasındaki toplam hasta sayılarında farklılıklar olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızın bir diğer alt araştırma konusu da iPET aşamasında PET/BT görüntülemesinin klinik olarak refrakter durumu öngörüp görmediğinin araştırılmasıydı. Görüntülemelerin değerlendirilmesi sırasında bir grup hastada hastalığın evresi ya da lokalizasyonundan bağımsız olarak tedavi sonrası görüntülemelerde diğer nodal tutulumlara göre az metabolik yanıtı bir ya da birkaç lezyon mevcudiyeti fark edildi. Mevcut bilgiler ve kılavuzlar hem HL hem de NHL grubundaki hastalar için çoklu lezyonların ölçümüne bağlı tedavi yanıt kriterleri önermektedir (3,11,14,64,106). Ancak DBBHL dahil agresif alt tipte lenfomalarda başlangıç tedavisine sıklıkla iyi yanıt görülmekte ve tedavi yanıtsız durum mevcut ise sağkalımın kısaldığı bilinmektedir (137,138). Çalışmamızdaki veriler de literatürdeki bu bilgiler ile uyumlu nitelikteydi. Genel tedavi yanıtından bağımsız olarak hastalara ait iPET görüntülemesindeki metabolik olarak en aktif görünümdeki tek lezyona ait

SUV_{mean}, MTV ve TLG değerlerinin yüzdesel değişimleri de hastaların sağkalım verileri üzerinde öngörü gücüne sahipti. DBBHL genetik ve immünolojik heterojenitesi sağkalım açısından önem arz eden bir hastalıktır ve güncel immünofarmakoloji çalışmaları bu duruma dair çözümler aramaktadır (139,140). Verilerimiz tedaviye yanıtızsız hastalık klonlarının tespitinde iPET görüntülemesinin etki gücünün ispatlar niteliktedir. Çalışmamız sonucunda kişiselleştirilmiş tedavilerdeki muhtemel gelişmeler ile bu sonucu gelecekte daha önemli rolü olabileceği düşünülmüştür.

Diffüz Büyük B hücreli lenfomalarda bir hastalığa yaklaşımı ve hastalığın seyrini belirleyen en önemli faktörlerden birisi de tedavi öncesi dönemdeki IPI skorlama sonuçlarıdır (52,66,70). Bu skorlamalardan IPI rituksimab öncesi döneme dayanmakta ve dörtlü kategorik alt tipten oluşmaktayken R-IPI skorlama sistemi rituksimab sonrası dönemde ortaya çıkmış ve aynı puanlama sistemi üzerinden üçlü kategorizasyon yapmıştır. Literatürdeki büyük hasta gruplu çalışmalar R-IPI skorlama sisteminin IPI'dan daha yüksek öngörü gücüne sahip olduğunu bildirmiştir (67–69). Daha sonra Zhou ve arkadaşları (70) NCCN verileri üzerinden başka bir IPI skorlaması türetmiş ve bu skorlamanın IPI'dan daha güçlü bir sağkalım prediktörü olduğunu bildirmiştir. Ancak bizim çalışma sonuçlarımız nüks ve ölüm öngörüsünde IPI skorlama sisteminin R-IPI ve NCCN-IPI skorlama sistemlerinden daha iyi sağkalım öngörüsüne sahip olduğunu göstermekteydi. Bu durumun nedeni araştırıldığında iki etkenin bu sonucu açıklayabileceği düşünüldü. Hasta grubunun ektranodal tutulumu oranının yüksek olması (en az bir ektranodal organ tutulumu olan 43/102) ve LDH yüksekliğinin sağkalım üzerinde öngörü gücünün düşük olmasıdır. Bu durum muhtemelen çalışmamız verilerinde GSK üzerinde en yüksek öngörü gücüne sahip olan ektranodal tutulum ile öngörü gücü düşük olan LDH'nin aynı puan ile hesaplanması ile ilişkiliydi. NCCN-IPI için de benzer durum söz konusuydu NCCN-IPI sisteminde puanlamada daha büyük katsayısı olan yaş değişkeni bizim çalışmamızda PSK açısından bağımsız prediktör olarak tespit edildi fakat yine LDH değişkeni bu skorlama sisteminde diğer değişkenlere göre daha yüksek puana sahipti. Bu nedenler çalışmamızdaki beklenmedik prognostik gösterge sonuçlarına açıklayıcı olabilir.

Ektranodal yayılımın hastalığın hem evrelemesinde hem de prognozu üzerindeki rolü düşünüldüğünde bu duruma neden olabilecek altta yatan patolojik ve

immünohistokimyasal mekanizmaları bilmek hastalığın seyri açısından önem taşımaktadır (42,45). Bu bağlamda çalışmadaki hastaların verilerinin incelenmesi esnasında literatür ile uyumlu olarak hastalara ait ektranodal tutulumu predikte edebileceği düşünülen veriler not edildi. Literatürde DBBHL hastaları için C-Myc ile BCL-2 ve/veya BCL-6 genleri arasında re-arrangement mutasyonu varlığı DHL ve THL olarak tanımlanmış olup bu durumun ektranodal yayımlı hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir (43,44,141). Riedel ve arkadaşları (45) ile Wang ve arkadaşları (142) yaptıkları çalışmalarda DEL ve TEL durumu varlığının da ektranodal hastalık ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Biz de çalışma grubumuzdaki hastalarda mevcut verileri uygun olanlar üzerinden DEL ve TEL ile ektranodal yayılım arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu çalışma tek merkezli olarak dizayn edilmiş olmasına rağmen patoloji verileri tek merkeze ait değildi, DEL ve TEL açısından yalnızca 51 (%50) hastanın verileri değerlendirilebilir durumdaydı ve DEL ve TEL varlığı durumu ile ektranodal hastalık varlığını karşılaştırmak amacıyla yapılan Ki-Kare analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Patoloji verileri üzerinden kabul görmüş bir diğer sınıflama ise Hans sınıflamasıdır (41). Bu sınıflamaya göre hastalar CD-10, BCL-6 ve MUM-1 ya da diğer adıyla IRF-4 mutasyonlarına göre değerlendirilmekte ve GM veya GMD dışı olarak kategorize edilmektedir. Bu sınıflamaya göre GM grubundaki hastaların sağkalım verilerinin GMD'ye göre daha iyi olduğu belirtilmektedir (143,144). Bu çalışmadaki hasta grubunun verileri de bu bilgiler ile uyumluydu. Hem PSK hem GSK açısından GM olarak sınıflanan hasta grubu GMD'ye kıyasla daha iyi sağkalım verilerine sahipti.

Çalışmamızdaki veriler incelendiği sırada görüntülemelerde dikkat çeken bir başka özellik de iPET aşamasında bazı hastaların bilateral akciğer parankiminde diffüz artmış FDG tutulumu mevcudiyetiydi. Bu bulgu anatomik olarak tespit edilebilen herhangi bir lezyon olmaksızın artmış tutulumlar ile karakterizedydi. Bu bulgu daha önce sınırlı sayıda vaka ile ifade edilen intravasküler (IV) DBBHL görüntüleri ile benzer özellikler taşımaktaydı ancak IVDBBHL bulguları hastaların bPET aşamasında tespit edilirken bizim çalışmamızdaki bulgular iPET aşamasında görülmekteydi (145,146). Bu durumda bu bulgunun rituximab eklenmiş CHOP tedavisi ile ilişkili olma ihtimali daha yüksek olduğu düşünüldü. Literatürde de bu bulguların içeren ilaç ilişkili akciğer hasarı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (147–149).

Hastaların iPET aşamasında henüz herhangi anatomik bulgu yok iken diffüz akciğer FDG tutulumunun görülmesi iPET'in olası hasarı erken dönemde gösterdiğiyle ilişkilendirildi. Bu bulgunun izlendiği hastaların bir kısmında eotPET aşamasında bu bulgunun gerilediği görüldü ve bu da erken dönem geri dönüşümlü ilaç ilişkili hasar bulgusu ile uyumluydu (150).

Metabolik tümör volümünün bir diğer özelliği anatomik lezyon boyutlarına ait bilgilere SUV parametrelerine göre daha iyi erişebilmemizi sağlamasıdır (129,151). Yakın tarihli pek çok çalışmada hastalık yayılımı ile ilgili en uzak iki lezyonun birbiri arasındaki mesafesine dayalı “distance” parametrelerinin bağımsız değişken olarak sağkalım öngörüsünde bulunduğu ifade edilmiştir (152–155). Dang ve arkadaşları (152) çalışmalarında DBBHL hastalarında Δ SUVmax ve mesafe parametrelerinin kombinasyonlarının PSK açısından diğer parametrelere göre daha üstün sağkalım öngörüsü gösterdiğini tespit etmiştir. Çalışmamızın dizaynında görüntü değerlendirme esnasında iş istasyonunda ölçülebilen değişkenlerin tanımlanarak değerlendirilmesi amaçlandı, bu yöntem ile açık erişimli texture analiz programlarıyla erişimi kolaylaşan mesafe parametreleri mevcut çalışmada incelenmemiştir. Bu durum çalışmamızın limitasyonları arasında sayılabilir.

Çalışmamızda MTV değişim parametreleri ve bPET aşamasındaki MTV parametreleri ile PET/BT'nin BT komponentine ait lezyon boyut ölçümleri arasındaki korelasyon incelenmiş olup bu değişkenler arasında yüksek oranda korelasyon varlığının tespit edilmesi her ne kadar günümüzde MTV parametreleri günlük pratikte kullanılmıyor olsa da gelecekte ölçüm yöntemlerinin gelişmesi ile rutin kullanılabileceği konusunda umut vadeden sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

5.1. LİMİTASYONLAR

Bu çalışmaya ait belli başlı limitasyonları; çalışmanın retrospektif dizaynda olması, görece hasta sayısının literatürdeki gruplara göre küçük olması, iPET aşamasında 2. ve 4. kürler sonrasında ayrı ayrı görüntülemeler yapılmamış ve bu iki interim PET'in birbiri ile karşılaştırılamamış olması, patoloji verilerinin merkezi değerlendirme ile yeniden yorumlanamamış olması, tartışma kısmında da belirtildiği gibi çalışma dizaynı kaynaklı nedenler ile günümüzde sıkça kullanılan texture analiz verilerinin incelenmemiş olması şeklinde sıralanabilir.

6. SONUÇLAR

İnterim PET görüntülemesi BBHL grubundaki hastalarda sağkalım üzerinde öngörü gücüne sahip bir görüntüleme yöntemidir. Çalışmamız, FDG afinitesi yüksek olan BBHL hastalarında $\Delta\text{SUV}_{\text{max66}}$ 'nın tanımlanmış yöntemler içerisinde uzun dönem PSK ve GSK verileri üzerinde en üstün öngörü gücüne sahip kriter olduğunu göstermektedir. Verilerimizle elde edilen $\Delta\text{SUV}_{\text{max75}}$ 'in de PSK açısından bütün yöntemlere üstün olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle iPET bazlı tedavi yönetiminin bu yöntem ile yapılmasının sağkalıma faydalı olabileceği düşünülmektedir, ancak bu sonuçlar büyük hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

F-18 FDG PET/BT görüntülemelerinin karşılaştırılmasından elde edilen ΔTMTV parametreleri GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da PSK için öngörü gücüne sahiptir. Ayrıca hastalık için tedavi öncesi aşamada yapılan PET/BT görüntülemesinden elde edilen toplam MTV değeri tek başına hastalık sağkalım sonuçları açısından prediktif bir belirteç olarak belirlenmiştir. Bu değişkenin ilerleyen dönemlerde segmentasyon yöntemlerinin gelişmesi ile nodal ve ektranodal MTV şeklinde ayrıştırılarak ölçümü daha yüksek fayda sağlayabilir. MTV parametreleri ile boyutsal parametreler ve morfolojik cevap ile korelasyon, bu değişkenin rutin olarak kullanılması konusunda umut vadedicidir.

KAYNAKÇA

1. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*. 1974 Oct;34(S8):1488–503.
2. Bowzyk Al-Naeef A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 2018 Aug 22;k3204.
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579–86.
4. Cheson BD. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):1844–54.
5. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5034–43.
6. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, et al. Response Assessment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma by Integrated International Workshop Criteria and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4652–61.
7. Safar V, Dupuis J, Itti E, Jardin F, Fruchart C, Bardet S, et al. Interim [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Anthracycline-Based Chemotherapy Plus Rituximab. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):184–90.
8. Horning SJ, Juweid ME, Schöder H, Wiseman G, McMillan A, Swinnen LJ, et al. Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood*. 2010 Jan 28;115(4):775–7.
9. Pregno P, Chiappella A, Bellò M, Botto B, Ferrero S, Franceschetti S, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):2066–73.

10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059–67.
11. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017 Jul;28(7):1436–47.
12. Zhang Y, Fan Y, Ying Z, Song Y, Zhu J, Yang Z, et al. Can the SUV_{max-liver}-based interpretation improve prognostic accuracy of interim and posttreatment ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma? *Leuk Lymphoma*. 2018 Mar 4;59(3):660–9.
13. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P, et al. 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*. 2013 Sep;40(9):1312–20.
14. Hasenclever D, Kurch L, Mauz-Körholz C, Elsner A, Georgi T, Wallace H, et al. qPET – a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jul;41(7):1301–8.
15. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Jul 7;118(1):37–43.
16. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2012 Sep;380(9844):848–57.
17. Geller SA, Taylor CR. Thomas Hodgkin: the “man” and “his disease”: *humani nihil a se alienum putabit* (nothing human was foreign to him). *Virchows Arch*. 2013 Sep;463(3):353–65.
18. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB. Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases. *Cancer*. 1956 Jul;9(4):792–821.
19. Sotro JJ, Vrousos C, Sotro MF, Vincent F, editors. Non-Hodgkin’s Lymphomas: New Techniques and Treatments: 4th Grenoble Cancer Meeting (4es Journées Grenobloises de Cancerologie), Grenoble, April 1984. S. Karger AG; 1985.

20. Yoon SO, Suh C, Lee DH, Chi HS, Park CJ, Jang SS, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: Analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol*. 2010 Aug 30;85(10):760–4.
21. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375–90.
22. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBDO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720–48.
23. Guidoboni M, Ferreri AJM, Ponzoni M, Doglioni C, Dolcetti R. Infectious Agents in Mucosa-Associated Lymphoid Tissue–Type Lymphomas: Pathogenic Role and Therapeutic Perspectives. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 Jan;6(4):289–300.
24. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C Virus and Risk of Lymphoma and Other Lymphoid Neoplasms: A Meta-analysis of Epidemiologic Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Nov 1;15(11):2078–85.
25. Pise-Masison CA, Franchini G. Hijacking Host Immunity by the Human T-Cell Leukemia Virus Type-1: Implications for Therapeutic and Preventive Vaccines. *Viruses*. 2022 Sep 20;14(10):2084.
26. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Ling C, MacKenzie C, Christie I, et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma and *Borrelia burgdorferi* Infection in Patients From the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol*. 2000 Sep;24(9):1279–85.
27. Wotherspoon AC, Diss TC, Pan L, Isaacson PG, Doglioni C, Moschini A, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. 1993 Sep;342(8871):575–7.
28. Chang ET, Ekström Smedby K, Zhang SM, Hjalgrim H, Melbye M, Öst Å, et al. Dietary Factors and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in Men and Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Feb 1;14(2):512–20.
29. De Sanjosé S, Benavente Y, Nieters A, Foretova L, Maynadié M, Cocco PL, et al. Association between Personal Use of Hair Dyes and Lymphoid Neoplasms in Europe. *Am J Epidemiol*. 2006 Jul 1;164(1):47–55.

30. Schöllkopf C, Ekström Smedby K, Hjalgrim H, Rostgaard K, Gadeberg O, Roos G, et al. Cigarette Smoking and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma—A Population-Based Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jul 1;14(7):1791–6.
31. Krickler A, Armstrong BK, Hughes AM, Goumas C, Smedby KE, Zheng T, et al. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: A pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer*. 2008 Jan;122(1):144–54.
32. Hartge P, Lim U, Freedman DM, Colt JS, Cerhan JR, Cozen W, et al. Ultraviolet radiation, dietary vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2006 Oct;17(8):1045–52.
33. Melbye M, Adami HO, Hjalgrim H, Glimelius B. Ultraviolet Light and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncol*. 1996 Jan;35(6):655–7.
34. Aref S, Ibrahim L, Azmy E. Prognostic impact of serum 25-hydroxivitamin D [25(OH)D] concentrations in patients with lymphoid malignancies. *Hematology*. 2013 Jan;18(1):20–5.
35. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
36. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. National Cancer Institute; 2019. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
37. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
38. Veloza L, Ribera-Cortada I, Campo E. Mantle cell lymphoma pathology update in the 2016 WHO classification. *Ann Lymphoma*. 2019 Mar;3:3–3.
39. Ott G, Ziepert M, Klapper W, Horn H, Szczepanowski M, Bernd HW, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2010 Dec 2;116(23):4916–25.

40. Piris MA. I. Pathological and clinical diversity in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2013 Jun;31(S1):23–5.
41. Hans CP. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):275–82.
42. Kim H, Kim HJ, Kim SH. Diagnostic Approach for Double-Hit and Triple-Hit Lymphoma Based on Immunophenotypic and Cytogenetic Characteristics of Bone Marrow Specimens. *Ann Lab Med*. 2020 Sep 1;40(5):361–9.
43. Bacher U, Haferlach T, Alpermann T, Kern W, Schnittger S, Haferlach C. Several lymphoma-specific genetic events in parallel can be found in mature B-cell neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011 Jan;50(1):43–50.
44. Albuquerque-Melgarejo J, Roque-Quezada JC, Virú-Flores HM, Salcedo Davila E, Dulanto Moscoso J, De La Cruz-Vargas JA. Triple Expressor Lymphoma: Presentation With Acute Paraparesis Due to Spinal Cord Compression. *Cureus [Internet]*. 2022 Nov 8 [cited 2023 Oct 30]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/120525-triple-expressor-lymphoma-presentation-with-acute-paraparesis-due-to-spinal-cord-compression>
45. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer*. 2018 Dec 15;124(24):4622–32.
46. Montes-Moreno S, Martinez N, Sanchez-Espiridión B, Díaz Uriarte R, Rodriguez ME, Saez A, et al. miRNA expression in diffuse large B-cell lymphoma treated with chemoimmunotherapy. *Blood*. 2011 Jul 28;118(4):1034–40.
47. Takahara T, Nakamura S, Tsuzuki T, Satou A. The Immunology of DLBCL. *Cancers*. 2023 Jan 29;15(3):835.
48. Dostoyevsky F. *The House of the Dead*. 1860.
49. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA Cancer J Clin*. 2005 Nov 1;55(6):368–76.
50. Bhatt VR, Armitage JO. Staging and restaging patients with lymphoma — a better approach? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Sep;14(9):527–8.
51. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group: *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–56.

52. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):987–94.
53. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of Fine-Needle Aspiration As a Diagnostic Technique in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 1;22(15):3046–52.
54. Gong JZ, Snyder MJ, Lagoo AS, Vollmer RT, Dash RR, Madden JF, et al. Diagnostic impact of core-needle biopsy on fine-needle aspiration of non-Hodgkin lymphoma. *Diagn Cytopathol.* 2004 Jul;31(1):23–30.
55. Pappa VI, Hussain HK, Reznick RH, Whelan J, Norton AJ, Wilson AM, et al. Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Oncol.* 1996 Sep;14(9):2427–30.
56. El-Galaly TC, Villa D, Gormsen LC, Baech J, Lo A, Cheah CY. FDG - PET / CT in the management of lymphomas: current status and future directions. *J Intern Med.* 2018 Oct;284(4):358–76.
57. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology.* 1994 Jan;190(1):111–6.
58. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, et al. Progress and Promise of FDG-PET Imaging for Cancer Patient Management and Oncologic Drug Development. *Clin Cancer Res.* 2005 Apr 15;11(8):2785–808.
59. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Ann Neurol.* 1979 Nov;6(5):371–88.
60. Warburg O, Wind F, Negelein E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol.* 1927 Mar 7;8(6):519–30.
61. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KDM, Von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease: Coregistered FDG PET and CT at Staging and Restaging—Do We Need Contrast-enhanced CT? *Radiology.* 2004 Sep;232(3):823–9.
62. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood.* 2013 Jul 4;122(1):61–7.

63. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Humbert O, Toubeau M, et al. 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*. 2013 Aug;54(8):1244–50.
64. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol*. 2015;4(1).
65. Fisher R, Hubbard S, DeVita V, Berard C, Wesley R, Cossman J, et al. Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, histiocytic, or undifferentiated lymphoma. *Blood*. 1981 Jul 1;58(1):45–51.
66. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1857–61.
67. El-Galaly TC, Villa D, Alzahrani M, Hansen JW, Sehn LH, Wilson D, et al. 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*. 2015 Nov;90(11):1041–6.
68. Olszewski AJ, Winer ES, Castillo JJ. Validation of clinical prognostic indices for diffuse large B-cell lymphoma in the National Cancer Data Base. *Cancer Causes Control*. 2015 Aug;26(8):1163–72.
69. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Marcheselli R, Pozzi S, Ferri P, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol*. 2010 Jul;21(7):1486–91.
70. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):837–42.
71. Steuter J, Weisenburger DD, Bociek RG, Bierman P, Vose J, Bast M, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the prostate. *Am J Hematol*. 2011 Nov;86(11):952–4.
72. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. 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*. 2005 Jun 20;23(18):4117–26.
73. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. 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*. 2006 May;7(5):379–91.
 74. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235–42.
 75. Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, et al. Depletion of B Cells In Vivo by a Chimeric MouseHuman Monoclonal Antibody toCD20.
 76. Cerny T, Borisch B, Introna M, Johnson P, Rose AL. Mechanism of action of rituximab: *Anticancer Drugs*. 2002 Nov;13:S3–10.
 77. Von Hoff DD. Risk Factors for Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. *Ann Intern Med*. 1979 Nov 1;91(5):710.
 78. Al-Sarayfi D, Meeuwes FO, Durmaz M, Issa DE, Brouwer RE, Beeker A, et al. R-CEOP as first-line treatment for anthracycline-ineligible patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2022 Sep 2;12(9):125.
 79. Moccia AA, Schaff K, Freeman C, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv*. 2021 Mar 9;5(5):1483–9.
 80. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, Noy A, Caimi PF, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018 Dec;5(12):e609–17.
 81. Goyal G, Magnusson T, Wang X, Roose J, Narkhede M, Seymour E. Modern, real-world patterns of care and clinical outcomes among patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma with or without double/triple-hit status in the United States. *Haematologica*. 2022 Dec 1;108(4):1190–5.

82. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):21–6.
83. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thiéblemont C, et al. CHOP Alone Compared With CHOP Plus Radiotherapy for Localized Aggressive Lymphoma in Elderly Patients: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 1;25(7):787–92.
84. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, et al. Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Limited-Stage Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1;22(15):3032–8.
85. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Bartlett NL, Caimi PF, et al. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Jun;17(6):650–61.
86. Tilly H, Gomes Da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26:v116–25.
87. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, Solano C, Arranz R, Lahuerta JJ, et al. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. *Ann Oncol*. 2004 Oct;15(10):1504–9.
88. Shah NN, Ahn KW, Litovich C, He Y, Sauter C, Fenske TS, et al. Is autologous transplant in relapsed DLBCL patients achieving only a PET+ PR appropriate in the CAR T-cell era? *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1416–23.
89. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, Cornelissen J, Foa R, Conde E, et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation in First Relapse for Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Rituximab Era: An Analysis Based on Data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 May;18(5):788–93.
90. González-Barca E, Boumendil A, Blaise D, Trněný M, Masszi T, Finel H, et al. Outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who relapse after autologous stem cell transplantation

- and receive active therapy. A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2020 Feb;55(2):393–9.
91. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med.* 2017 Dec 28;377(26):2545–54.
 92. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 Dec 28;377(26):2531–44.
 93. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirtchaud E, et al. The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 1;29(31):4079–87.
 94. Raut LS, Chakrabarti PP. Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer.* 2014 Jan;03(01):066–70.
 95. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 10;38(2):155–65.
 96. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat JSP, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020 Jul;7(7):e511–22.
 97. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):978–88.
 98. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023 Nov;21(11):1118–31.

99. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jun 20;346(25):1937–47.
100. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P, et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol*. 2007 Oct 22;86(12):897–903.
101. Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol*. 2006 Jan;17(1):117–22.
102. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic Value of Positron Emission Tomography (PET) With Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) After First-Line Chemotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma: Is [¹⁸F]FDG-PET a Valid Alternative to Conventional Diagnostic Methods? *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):414–9.
103. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron Emission Tomography–Computed Tomography (PET-CT) After Induction Therapy Is Highly Predictive of Patient Outcome in Follicular Lymphoma: Analysis of PET-CT in a Subset of PRIMA Trial Participants. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 10;29(23):3194–200.
104. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009 Jan;50(8):1257–60.
105. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048–58.
106. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):571–8.

107. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med*. 2009 May;50(Suppl 1):122S-150S.
108. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
109. Yang DH, Min JJ, Song HC, Jeong YY, Chung WK, Bae SY, et al. 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*. 2011 Jun;47(9):1312–8.
110. Kwon SH, Kang DR, Kim J, Yoon JK, Lee SJ, Jeong SH, et al. Prognostic value of negative interim 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Radiol*. 2016 Mar;71(3):280–6.
111. Adams HJA, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Oct;106:55–63.
112. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron Emission Tomography–Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2024–34.
113. Barrington SF, Zwezerijnen BGJC, De Vet HCW, Heymans MW, Mikhaeel NG, Burggraaff CN, et al. 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*. 2021 Mar;62(3):332–7.
114. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas RO, Biggi A, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;41(11):2017–22.
115. Ceriani L, Milan L, Martelli M, Ferreri AJM, Cascione L, Zinzani PL, et al. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2018 Jul 12;132(2):179–86.

116. Song MK, Yang DH, Lee GW, Lim SN, Shin S, Pak KJ, et al. 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.* 2016 Mar;42:1–6.
117. Hasani N, Paravastu SS, Farhadi F, Yousefirizi F, Morris MA, Rahmim A, et al. Artificial Intelligence in Lymphoma PET Imaging. *PET Clin.* 2022 Jan;17(1):145–74.
118. Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP, Shipp MA. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol.* 1991 Jul;9(7):1196–203.
119. Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *BMJ.* 1997 Feb 1;314(7077):343–343.
120. Huntington SF, Svoboda J, Doshi JA. Cost-Effectiveness Analysis of Routine Surveillance Imaging of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Remission. *J Clin Oncol.* 2015 May 1;33(13):1467–74.
121. Yuan T, Zhang Y, Chen X, Wei M, Zhu H, Song Y, et al. Risk Assessment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma by Combining Baseline Metabolic Tumor Volume and Peking Criteria When Evaluating Series 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scans. *Front Oncol.* 2022 Apr 21;12:876581.
122. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. Prognostic Value of Interim ¹⁸F-FDG PET in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: SUV-Based Assessment at 4 Cycles of Chemotherapy. *J Nucl Med.* 2009 Apr;50(4):527–33.
123. Noy A, Schöder H, Gönen M, Weissler M, Ertelt K, Cohler C, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol.* 2009 Mar;20(3):508–12.
124. Karls S, Shah H, Jacene H. PET/CT for Lymphoma Post-therapy Response Assessment in Other Lymphomas, Response Assessment for Autologous Stem Cell Transplant, and Lymphoma Follow-up. *Semin Nucl Med.* 2018 Jan;48(1):37–49.

125. Capobianco N, Meignan M, Cottreau AS, Vercellino L, Sibille L, Spottiswoode B, et al. Deep-Learning ¹⁸F-FDG Uptake Classification Enables Total Metabolic Tumor Volume Estimation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Nucl Med*. 2021 Jan;62(1):30–6.
126. Itti E, Blanc-Durand P, Berriolo-Riedinger A, Kanoun S, Kraeber-Bodéré F, Meignan M, et al. Validation of the $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ for Interim PET Interpretation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma on the Basis of the GAINED Clinical Trial. *J Nucl Med*. 2023 Nov;64(11):1706–11.
127. Song MK, Chung JS, Shin HJ, Lee SM, Lee SE, Lee HS, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol*. 2012 May;91(5):697–703.
128. Xu H, Ma J, Yang G, Xiao S, Li W, Sun Y, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and lesion dissemination from baseline PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma: Further risk stratification of the group with low-risk and high-risk NCCN-IPI. *Eur J Radiol*. 2023 Jun;163:110798.
129. Cottreau AS, Meignan M, Nioche C, Capobianco N, Clerc J, Chartier L, et al. Risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT†. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):404–11.
130. Burggraaff CN, Eertink JJ, Lugtenburg PJ, Hoekstra OS, Arens AIJ, De Keizer B, et al. ¹⁸F-FDG PET Improves Baseline Clinical Predictors of Response in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The HOVON-84 Study. *J Nucl Med*. 2022 Jul;63(7):1001–7.
131. Oiwa K, Fujita K, Lee S, Morishita T, Tsujikawa T, Negoro E, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume of extranodal involvement in diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2023 May;102(5):1141–8.
132. Peng X, Yu S, Kou Y, Dang J, Wu P, Yao Y, et al. Prediction nomogram based on 18F-FDG PET/CT and clinical parameters for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2023 Nov;102(11):3115–24.
133. Hirata K, Kobayashi K, Wong KP, Manabe O, Surmak A, Tamaki N, et al. A Semi-Automated Technique Determining the Liver Standardized Uptake Value Reference for Tumor Delineation in FDG PET-CT. Chen K, editor. *PLoS ONE*. 2014 Aug 27;9(8):e105682.

134. Senjo H, Kanaya M, Izumiyama K, Minauchi K, Hirata K, Mori A, et al. Serum level of soluble interleukin-2 receptor is positively correlated with metabolic tumor volume on ¹⁸F-FDG PET/CT in newly diagnosed patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2019 Mar;8(3):953–62.
135. Kurtz DM, Green MR, Bratman SV, Scherer F, Liu CL, Kunder CA, et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood.* 2015 Jun 11;125(24):3679–87.
136. Berzaczy D, Haug A, Staber PB, Raderer M, Kiesewetter B, Jaeger U, et al. RECIL Versus Lugano for Treatment Response Assessment in FDG-Avid Non-Hodgkin Lymphomas: A Head-to-Head Comparison in 54 Patients. *Cancers.* 2019 Dec 18;12(1):9.
137. Duarte S, Roque A, Saraiva T, Afonso C, Marques BA, Lima CB, et al. Interim FDG18-PET SUVmax Variation Adds Prognostic Value to Deauville 5-Point Scale in the Identification of Patients with Ultra-High-Risk Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023 Feb;23(2):e107–16.
138. Wight J, Wai SH, Shen E, Lee S, Berlangieri S, Fancourt T, et al. Predicting primary treatment failure using interim FDG-PET scanning in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol.* 2021 Oct;107(4):475–83.
139. Feng Q, Hu K, Hu H, Lu Y, Zhang H, Wang G, et al. Berberine derivative DCZ0358 induce oxidative damage by ROS-mediated JNK signaling in DLBCL cells. *Int Immunopharmacol.* 2023 Dec;125:111139.
140. Knittel G, Reinhardt HChristian. XPO1-mediated mRNA export of genome maintenance regulators drives chemotherapy resistance in aggressive lymphoma. *Cancer Res [Internet].* 2023 Oct 30 [cited 2023 Dec 2]; Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/doi/10.1158/0008-5472.CAN-23-2966/729880/XPO1-mediated-mRNA-export-of-genome-maintenance>
141. Cho YA, Hyeon J, Lee H, Cho J, Kim SJ, Kim WS, et al. MYC single-hit large B-cell lymphoma: clinicopathologic difference from MYC-negative large B-cell lymphoma and MYC double-hit/triple-hit lymphoma. *Hum Pathol.* 2021 Jul;113:9–19.

142. Wang X, He J, He H, Shuai Y, Wang L, Li Y, et al. Myc rearrangement and concurrent high protein expression of C-Myc/Bcl2 carry an adverse prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Diagn Pathol*. 2023 Oct;66:152165.
143. Fu K, Weisenburger DD, Choi WWL, Perry KD, Smith LM, Shi X, et al. Addition of Rituximab to Standard Chemotherapy Improves the Survival of Both the Germinal Center B-Cell-Like and Non-Germinal Center B-Cell-Like Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4587–94.
144. Al-Juhaishi T, Wang Y, Milton DR, Xu-Monette ZY, Jabbour E, Daher M, et al. Clinical relevance of MYC/BCL2 expression and cell of origin in patients with diffuse large b-cell lymphoma treated with autologous transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Sep;58(9):1000–7.
145. Yamashita H, Suzuki A, Takahashi Y, Kubota K, Kano T, Mimori A. Intravascular large B-cell lymphoma with diffuse FDG uptake in the lung by 18FDG-PET/CT without chest CT findings. *Ann Nucl Med*. 2012 Jul;26(6):515–21.
146. Inagaki R, Inoue A, Miyazaki Y, Kanehisa K, Kunihiro J, Kondo T, et al. Clinical utility of positron emission tomography leading to rapid and accurate diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma presenting with the central nervous system symptoms alone: A case report and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2023 Mar 17;14:89.
147. Zhao M, Zhang W. Early detection value of 18F-FDG-PET/CT for drug-induced lung injury in lymphoma. *Ann Hematol*. 2019 Apr;98(4):909–14.
148. Kazama T, Faria SC, Uchida Y, Ito H, Macapinlac HA. Pulmonary drug toxicity: FDG-PET findings in patients with lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2008 Feb;22(2):111–4.
149. Liu X, Hong XN, Gu YJ, Wang BY, Luo ZG, Cao J. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jan;49(9):1778–83.
150. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Dec;154(6):1851–6.
151. Islam P, Goldstein J, Flowers CR. PET-derived tumor metrics predict DLBCL response and progression-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jul 3;60(8):1965–71.

152. Dang J, Peng X, Wu P, Yao Y, Tan X, Ye Z, et al. Predictive value of Dmax and % Δ SUVmax of 18F-FDG PET/CT for the prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Med Imaging*. 2023 Oct 31;23(1):173.
153. Wang F, Cui S, Lu L, Shao X, Yan F, Liu Y, et al. Dissemination feature based on PET/CT is a risk factor for diffuse large B cell lymphoma patients outcome. *BMC Cancer*. 2023 Nov 29;23(1):1165.
154. Eertink JJ, Van De Brug T, Wiegers SE, Zwezerijnen GJC, Pfaehler EAG, Lugtenburg PJ, et al. 18F-FDG PET baseline radiomics features improve the prediction of treatment outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Feb;49(3):932–42.
155. Jo JH, Chung HW, Kim SY, Lee MH, So Y. FDG PET/CT Maximum Tumor Dissemination to Predict Recurrence in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Feb;57(1):26–33.