

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalarda Pozitron Emisyon
Tomografisi (PET)-Bilgisayarlı Tomografi (BT) Toplam metabolik
tümör volümü (TMTV) ve Toplam lezyon glikolizi (TLG)
Ölçümlerinin progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS)
üzerindeki retrospektif etkisinin değerlendirilmesi**

Esra ÖZDEMİR

ORCID:0000-0002-0207-6119

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR

KASIM 2024

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalarda Pozitron Emisyon
Tomografisi (PET)-Bilgisayarlı Tomografi (BT) Toplam metabolik
tümör volümü (TMTV) ve Toplam lezyon glikolizi (TLG)
Ölçümlerinin progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS)
üzerindeki retrospektif etkisinin değerlendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İnci ALACACIOĞLU

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve birikimleriyle katkı sunan, destek ve yardımlarını esirgemeyen, kendisiyle çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum, örnek aldığım saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. İnci Alacacıoğlu'na,

Tez çalışmama özveriyle destek olan, emek veren Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan saygıdeğer Prof. Dr. Gamze Çapa Kaya hocama ve değerli asistan arkadaşım Nazlı Ünsal'a,

Uzmanlık eğitimim sürecinde iyi bir hekim olmam için bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime büyük katkısı ve emeği olan, her zaman yol gösteren Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, asistanlığın zor zamanlarını kolay ve güzel hale getiren kıymetli eşkıdemlerime,

Beraber çalıştığımız tüm Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları asistan doktor arkadaşlarıma, yan dal uzmanlarımıza,

Yollar bizi farklı yerlere götürse de beni hiç yalnız bırakmayan, ikinci ailem olarak gördüğüm tüm dostlarıma,

Hayatım boyunca her zorlukta yanımda olan, aldığım her kararda beni destekleyen sevgili aileme, özellikle üzerimde en büyük emeği olan annem Selma Kara'ya, canım kardeşim Burak Özdemir'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra Özdemir

İçindekiler

TABLolar DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	xi
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diffüz Büyük B Hücreli Non- Hodgkin Lenfoma(Dbbhl)	3
2.2 Görüntüleme Yöntemleri	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Etik Kurul Onayı.....	26
3.2 FDG PET/BT Görüntüleme Prosedürü ve Analizleri.....	27
3.3 İstatistiksel Yöntem	28
4.BULGULAR	29
4.1 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tanılı Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Hastalığa İlişkin Özellikleri, Tanı anındaki Laboratuvar ve PET-BT Değerleri	29
4.2 Klinik, Sosyodemografik Özellikler ve İlk Tedavi Yanıtının OS Üzerindeki Prognostik Etkisi.....	35
4.3 Klinik, Sosyodemografik Özellikler ve İlk Tedavi Yanıtının PFS Üzerindeki Prognostik Etkisi.....	39
4.4 MTV ve TLG düzeylerinin OS ve PFS üzerindeki prognostik etkisinin incelenmesi, ROC analizi	43
4.5 PET-BT verilerinin OS ve PFS üzerindeki prognostik etkisi.....	44
5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇLAR	56
7.KAYNAKÇA	58

TABLÖLAR DİZİNİ

T Tablo 1: 2022 DSÖ Hematolenfoid Tümörlerin sınıflandırılması

Tablo 2: Revize Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması)

Tablo 3: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Tablo 4: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Kriterleri

Tablo 5: NCCN-IPI skoru parametreleri ve puanlanması

Tablo 6: DBBHL hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Tablo:7 Tanı anındaki Laboratuvar Verileri

Tablo 8: DBBHL hastalarının tanı anındaki PET-BT verileri

Tablo 9: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tanısı Almış Hastaların Tedavi Süreçleri ve Yanıt Durumlarının İncelenmesi

Tablo 10: Klinik, Sosyodemografik Özellikler ve İlk Tedavi Yanıtının OS Üzerindeki Prognostik Etkisi

Tablo 11: Klinik, Sosyodemografik Özellikler ve İlk Tedavi Yanıtının PFS Üzerindeki Prognostik Etkisi

Tablo 12: Hastaların MTV ve TLG Düzeylerine Göre OS ve PFS Tahmini İçin ROC Analizi Sonuçları

Tablo 13: PET-BT verilerinin OS üzerindeki prognostik etkisi

Tablo 14: PET-BT verilerinin PFS üzerindeki prognostik etkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hans algoritmasına göre olguların Germinal merkez B hücreli ve non-Germinal merkez B hücreli alt tiplerine ayrılması

Şekil 2: Ölçüm yapılan vaka örnekleri

Şekil 3: DBBHL Tanılı Hastaların Çeşitli Değişkenlere Göre Genel Sağkalım Grafikleri (Kaplan-Meier)

Şekil 4: DBBHL Tanılı Hastaların Çeşitli Değişkenlere Göre Progresyonsuz Sağkalım Grafikleri (Kaplan-Meier)

Şekil 5: MTV ve TLG Düzeylerinin OS üzerinde etkili eşik değeri belirlenmesinde Roc Analizi sonuçları

Şekil 6: MTV ve TLG Düzeylerinin PFS üzerinde etkili eşik değeri belirlenmesinde Roc Analizi sonuçları

Şekil 7: DBBHL Tanılı Hastalarda PET-BT Verilerine Göre Genel Sağkalım Grafikleri (Kaplan-Meier)

Şekil 8: DBBHL Tanılı Hastalarda PET-BT Verilerine Göre Progresyonsuz Sağkalım Grafikleri (Kaplan-Meier)

KISALTMALAR

1. ABC: Aktive B hücreli
2. aa-IPI: Yaşa göre Uluslararası prognostik indeks
3. ALT: Alanin Aminotransferaz
4. AST: Aspartat Aminotransferaz
5. BT: Bilgisayarlı Tomografi
6. cm³: Santimetreküp
7. CRP: C Reaktif Protein
8. da-EPOCH: Doz düzenlenmiş Rituksimab Etoposid Prednizolon Vinkristin Siklofosfamid Doksoburisin
9. DBBHL: Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma
10. DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
11. EBV: Epstein-Barr virüsü
12. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
13. HCV: Hepatit C virüsü
14. HIV: Human Immunodeficiency Virus, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
15. IPI: Uluslararası prognostik indeks
16. K: Kök hücre
17. LDH: Serum Laktat Dehidrogenaz
18. LYM: Lenfosit
19. MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme
20. NCCN-IPI: National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index
21. NEU: Nötrofil
22. NHL: Non-Hodgkin Lenfoma
23. NOS: Başka şekilde sınıflandırılmamış
24. OKİT: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
25. OS: Genel Sağkalım
26. PERCIST: Solid tümörlerde pozitron emisyon tomografi yanıt kriterleri
27. PFS: Progresyonsuz Sağkalım

28. PLT: Trombosit sayısı
29. R-CHOP: Rituksimab-Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
30. R-IPI: Revize Uluslararası prognostik indeks
31. SUV: Standart Tutulum Değeri
32. SUVmax: Maksimum Standart Tutulum Değeri
33. SUVmean: Ortalama Standart Tutulum Değeri
34. TLG: Toplam Lezyon Glikolizi
35. TMTV: Toplam Metabolik Tümör Volüm
36. MTV: Metabolik Tümör Volümü
37. VOI: İlgilenilen volum
38. REAL: Revised European-American Lymphoma

ÖZET

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalarda Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)-Bilgisayarlı Tomografi (BT) Toplam metabolik tümör volümü(TMTV) ve Toplam lezyon glikolizi(TLG) Ölçümlerinin progresyonsuz sağkalım(PFS) ve genel sağkalım(OS) üzerindeki retrospektif etkisinin değerlendirilmesi

Dr. Esra Özdemir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarında prognostik değerlendirme için kullanılmakta olan IPI'nin etkisi güncel tedaviler ile azalmaktadır. Bazal PET-CT ile değerlendirilebilen Toplam Metabolik Tümör Volümü (TMTV) ve Toplam Lezyon Glikolizi (TLG) pek çok kanser tipinde prognoz için kullanılmıştır. Bu çalışmada da DBBHL hastalarında klinik prognostik faktörler ile başlangıç evreleme FDG PET/BT'de elde edilen TMTV ve TLG ölçümlerinin genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine olan etkilerinin araştırılmasını amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 01/01/2015 – 31/12/2023 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) tanısı ile takip ve tedavi edilen, 18 yaş üstü, daha önce herhangi bir solid ya da hematolojik malignite öyküsü olmayan, tedavi öncesi evreleme için F-18 FDG PET/BT taraması yapılmış olan 92 hastanın klinik, demografik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirildi. TMTV ve TLG'nin OS ve PFS'yi etkileyebilecek eşik değerleri ROC analizi yapılarak belirlendi.

Bulgular: Hastaların demografik, klinik, patolojik, laboratuvar ve F-18 FDG PET/BT görüntüleme parametreleri retrospektif olarak incelendi. ROC analiz ile hesaplanan MTV=120,85 cm³ değeri ile ve TLG=1184,50 değerlerinin PFS üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Eşik değerinin üzerindeki değerlerde PFS daha kısaydı (MTV: 93,36 ay x 66,18 ay, p=0,011; TLG: 95,56 ay x 66,18 ay, p=0,005). SUVmax, TMTV, TLG değerlerinin yaşamını yitiren hastalarda yaşayanlara göre daha yüksek olduğu, ROC analizi ile hesaplanan MTV 110 cm³

değerinin OS üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. MTV 110 cm³ üzeri olguların ortalama sağkalım süresi düşük olanlardan daha kısaydı. (MTV: 98,64 ay x 74,81 ay; p=0.05).

ECOG performans durumu, IPI skorunun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı olduğu, hemoglobın ve albümin değerinin düşüklüğünün genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı olduğu bulunmuştur.

Sonuç: DBBHL hastalarında tanı anındaki PET-BT TMTV ve TLG değerleri PFS üzerinde anlamlı etkiye sahip olup, klinik risk skorlamaları ile birlikte kullanılmaları tedavinin ve takibin bireyselleştirmesine daha iyi olanak sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Toplam Metabolik Tümör Hacmi, Toplam Lezyon Glikolizi

ABSTRACT

Evaluation of the retrospective impact of Total Metabolic Tumor Volume (TMTV) and Total Lesion Glycolysis (TLG) measurements on Progression-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) in Diffuse Large B-Cell Lymphomas using Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT)

Esra Ozdemir, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Objectives: The estimation ability of treatment failure of IPI, which is used for prognostic evaluation in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), is decreasing with current treatments. Total Metabolic Tumor Volume (TMTV) and Total Lesion Glycolysis (TLG), which can be evaluated with baseline PET-CT, are used for prognosis in many types of cancer. This study aimed to investigate the effects of clinical prognostic factors and TMTV and TLG measurements obtained in initial staging FDG PET/CT on overall survival and progression-free survival in patients with DLBCL.

Materials and Methods: The clinical, demographic and laboratory data of 92 DLBCL patients followed up and treated at Dokuz Eylül University Hematology Clinic between 01/01/2015 and 31/12/2023, who were over 18 years of age, had no previous history of solid or hematological malignancy, and underwent F-18 FDG PET/CT scan for staging before treatment were evaluated retrospectively. The threshold values of TMTV and TLG affecting the best survival were determined by ROC analysis.

Results: The demographic, clinical, pathological, laboratory and F-18 FDG PET/CT imaging parameters of the patients were examined retrospectively. The effects of MTV=120.85 cm³ and TLG=1184.50 calculated by ROC analysis on progression-free survival (PFS) were found to be statistically significant (MTV: 93,36 months x 66,18 months p=0.011, TLG: 95,56 months x 66,18 months p=0.005). SUVmax, TMTV, TLG values were higher in deceased patients than in surviving patients, and the effect of MTV 110 cm³ calculated by ROC analysis on OS was found to be statistically significant. Life expectancy of cases with MTV over 110,5 cm³ was shorter than those with lower MTV (MTV: 98,64 months x 74,81 months; p=0.05). ECOG performance

status, IPI score were found to be significant in terms of overall survival and progression-free survival, and low hemoglobin and albumin values were also significant for both OS and PFS.

Conclusion: In DLBCL patients, baseline PET-CT TMTV and TLG values at the time of diagnosis have a significant effect on PFS, and their use together with clinical risk scores will better enable individualization of treatment and follow-up.

Key Words: Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Total Metabolic Tumor Volume, Total Lesion Glycolysis



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik ve morfolojik olarak Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olarak ikiye ayrılan lenfomalar hematolojik maligniteler arasında dünyada ilk sırada yer alır. Tüm kanserlerin %3'ünü oluşturur. NHL tüm dünyada görülen kanser nedenleri arasında kadınlarda 12, erkeklerde 10. sırada yer almaktadır.2018 yılında tahmini olarak 509,590 yeni vaka görülmüş, 248,724 ölüme sebep olmuştur (1). Ülkemizde de tüm lenfomaların yaklaşık olarak %80'ini oluşturmaktadır (2).İnsidansı yaş, cinsiyet ve bölgelere göre değişmekle birlikte ülkemizde ve dünyada en sık görülen NHL türü diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) olup yaklaşık olarak tüm NHL vakalarının %25'ini kapsar (3,4).

DBBHL'lar; agresif gidişli, tedavi edilmediği zaman ölümlle sonuçlanabilen; klinik, morfolojik, immunofenotipik ve sitogenetik olarak heterojen özellikte lenfomalardır. Hastalığın seyrini ve sonucunu tahmin edebilmek, uygun tedavi seçimi yapabilmek için yaş, cinsiyet, B semptomlarının varlığı, nodal ve extranodal tutulum alanları, klinik evre ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi gibi klinik parametreler sıklıkla araştırma konusu olmuştur. Bu değişkenler birbirinden bağımsız olarak sağkalımı etkileyebildiği gibi, birkaç parametrenin değerlendirilmesi ile hesaplanan 'Uluslararası Prognostik İndeks/ International Prognostic Index' (IPI) skoru da prognoz üzerinde önemli etkiye sahiptir. IPI 1993'te tanımlanmıştır (5).Rituksimab öncesi geliştirilmiş bu skorlama sisteminde; düşük, orta düşük, orta-yüksek ve yüksek risk olmak üzere belirlenen dört risk grubunda 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %73, %51, %43, ve %26 olarak tespit edilmiştir (6).

Rituksimabın kemoterapilere eklenmesi DBBHL'nın klinik seyrini değiştirmiş, sağkalımı uzatarak kür oranlarını arttırmıştır. IPI'nin rituksimab döneminde etkisi zayıflamış, güçlendirmek için revize IPI (R IPI) ve "National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index" (NCCN-IPI) ile prognoz öngörmede iyileştirmeler amaçlanmıştır. En son geliştirilen NCCN-IPI düşük risk ve yüksek risk hasta gruplarında prognozu predikte etmiş fakat orta yüksek riskli hasta grubunu belirlemede yeterli olamamıştır (6). Bu nedenle daha tanımlayıcı prognostik belirteç aramaları devam etmektedir.

Tedavi sırasında veya bitiminde hastalığın tedaviye verdiği yanıtı tespit etmede, tedavi sonrası kalıntı kitlelerdeki canlı tümör odaklarının ortaya konmasında, tümörün biyolojik agresifliğinin ve prognoz tahmin edilmesinde metabolik natürü nedeniyle ^{18}F -florodeoksiglukoz(^{18}F -FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha duyarlı bulunmuştur (7).

Son yıllarda, DBBHL yönetiminde ^{18}F -FDG PET/BT yaygın olarak kullanılmaktadır (8). Standartlaştırılmış uptake değeri (SUV), FDG PET/BT'de en sık kullanılan yarı nicel parametredir. DBBHL'lı hastalarda lezyondaki maksimum SUV değerinin (SUVmax) prognostik öneme sahip olduğu kanıtlanmıştır (9). Yazılım programlarının gelişmesiyle birlikte SUVmax değeri haricinde, lezyonda belirli bir cut off SUV değeri kullanılarak tümörde üç boyutlu metabolik aktif volüm ölçen bir metabolik parametre olan metabolik tümör volümü (MTV) ve total tümör glikolizi (TLG) ölçülebilmektedir. MTV birçok tümörde olduğu gibi DBBHL hastalarında da prognozu öngören metabolik parametredir. Ek olarak, DBBHL'da başlangıç evrelemede çekilen FDG PET/BT görüntülemelerde saptanan tüm vücutta metabolik aktif tümör hücrelerinin toplam MTV değerinin (TMTV) önemli prognostik gösterge olduğu literatürde bazı çalışmalarda gösterilse de bu konuda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (10,11).

Bu çalışmada DBBHL hastalarında klinik prognostik faktörler ile başlangıç evreleme FDG PET/BT görüntülemelerinde elde edilen TMTV ve TLG değerleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması ve bu parametrelerin tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ NON- HODGKİN LENFOMA(DBBHL)

DBBHL, normal lenfositlerin iki katı büyüklüğünde orta veya büyük boyutlu malign B lenfoid hücrelerinin proliferasyonu ile oluşan bir neoplazmdır (12). Klinik, morfolojik, immunofenotipik ve genetik özellikleriyle farklılık gösteren yüksek dereceli lenfoid neoplazm olan DBBHL, yetişkin çağı non-hodgkin lenfomaların yaklaşık %30-40'ını oluşturur (12,13). Genellikle 60 yaşlarında sık görülmekle birlikte, her yaş grubunda görülebilir. Erkek/kadın oranı 1,2/1'dir (14).

Nodal veya ektranodal olabilir (13). Genellikle hızlı büyüyen tek, nodal veya ektranodal yerleşimli kitle şeklinde semptom verir (13,14). Hastaların çoğu tanı anında ileri evredir. DBBHL'nın etiyolojisi net değildir. Önemli risk faktörlerinden birisi altta yatan immun yetmezliktir. Genellikle de novo olarak ortaya çıkarlar. Fakat daha düşük dereceli bir lenfomadan DBBHL'ya progresyon veya transformasyon da görülebilir (13,14).

Makroskopide lenf nodu, genellikle homojen, balık eti kıvamındadır. Hemoraji ve nekroz görülebilir (13). Mikroskopik olarak lenf nodu veya ektranodal dokuda tutulum diffüz paternde olup lenf nodu tutulumu komplet, parsiyel, interfolliküler veya daha az sıklıkla sinuzoidal olabilir. Perinodal yumuşak doku genellikle infiltredir. Bazen skleroz gözlenir (13,15).

DBBHL'da büyük neoplastik lenfoid hücrelerin çapı normal makrofaja eşit veya daha büyük ya da normal lenfositin iki katıdır. Pleomorfizm ve çok sayıda mitoz izlenebilir (13). DBBHL Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından morfolojik subtiplere ayrılmıştır (14). İmmunofenotipik ve genotipik parametreler istisnalar dışında morfolojik alt tipleri ayırmada yardımcı değildir. Bu varyantlar arasındaki ayırım subjektiviteye açıktır (13,15).

2.1.1 Sınıflandırma

NHL için 1960'lardan itibaren Rappaport, Lukes&Collins, revize Rappaport, Kiel, Working Formulation ve REAL sınıflaması gibi çeşitli sınıflama sistemleri kullanılmıştır (16,17). Sınıflandırmaların çoğu morfolojik bulgulara dayalı olduğu için yetersiz kalmıştır. 2001 yılında REAL sınıflaması temel alınarak DSÖ sınıflaması

oluşturulmuştur (17). International formulation ve Kiel sınıflandırmalarında kullanılan tümör derecesinin belirlenmesi bu sınıflamalarda ortadan kalkmaktadır. DSÖ sınıflamasında tüm NHL'lar, B hücreli ve T hücreli olarak iki ana grupta toplanmaktadır, bu gruplar da kendi aralarında prekürsör (öncü) hücreli ve periferik (matür) hücreli neoplazmlar olarak ayrılmaktadır (13,18).

2001 yılında (13) 2008 yılında,2016 yılında(19) DSÖ lenfoid sistem tümörleri için kullanılan sınıflamada güncellemeler yapılmıştır. En son olarak 2022 yılında DSÖ tarafından hematolenfoid tümörler sınıflandırılmıştır (20).(Tablo 1)

Tablo 1: 2022 DSÖ HEMATOLENFOİD TÜMÖRLERİN SINIFLANDIRILMASI (20)

B hücresi baskın olan tümör benzeri lezyonlar
Lenfomayı taklit edebilen reaktif B hücresinden zengin lenfoid proliferasyonlar
IgG4 ile ilişkili hastalık
Unisentrik Castleman hastalığı
İdiyopatik multisentrik Castleman hastalığı
KSHV/ HHV8 ile ilişkili multisentrik Castleman hastalığı
Öncü B hücreli neoplazmlar
B hücreli lenfoblastik lösemiler/lenfomalar
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, NOS
Yüksek hiperdiploidi ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma
Hipodiploidi ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma
iAMP21 ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma
BCR::ABL1 füzyonu ile B lenfoblastik lösemi/lenfoma
BCR::ABL1 benzeri özelliklere sahip B lenfoblastik lösemi/lenfoma
KMT2A yeniden düzenlemesi ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma
ETV6::RUNX1 füzyonu ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
ETV6 ile B-lenfoblastik lösemi / lenfoma::RUNX1 benzeri özellikler
TCF3::PBX1 füzyonu ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
IGH::IL3 füzyonu ie B lenfoblastik lösemi/lenfoma
TCF3::HLF füzyonu ile B lenfoblastik lösemi/lenfoma
Diğer tanımlanmış genetik anormallikleri olan B-lenfoblastik lösemi / lenfoma
Olgun B hücreli neoplazmlar

Preneoplastik ve neoplastik küçük lenfositik proliferasyonlar
Monoklonal B hücreli lenfositoz
Kronik lenfositik lösemi / küçük lenfositik lenfoma
Dalak B hücreli lenfomaları ve lösemiler
Tüylü hücreli lösemi
Splenik marjinal zon lenfoma
Splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoma
Belirgin nükleollü splenik B hücreli lenfoma/lösemi
Lenfoplazmasitik lenfoma
Lenfoplazmasitik lenfoma
Marjinal zon lenfoma
Mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal zon lenfoması
Primer kutanöz marjinal zon lenfoma
Nodal marjinal zon lenfoma
Pediyatrik marjinal zon lenfoma
Foliküler lenfoma
In situ foliküler B hücreli neoplazm
Foliküler lenfoma
Pediyatrik tip foliküler lenfoma
Duodenal tip foliküler lenfoma
Kutanöz folikül merkezi lenfoma
Primer kutanöz folikül merkezi lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
In situ mantle hücreli neoplazm
Mantle hücreli lenfoma
Lösemik nodal olmayan manto hücreli lenfoma
Sessiz B hücreli lenfomaların dönüşümleri
Sessiz B hücreli lenfomaların dönüşümleri
Büyük B hücreli lenfomalar
Diffüz büyük B hücreli lenfoma, NOS
T hücreli/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma / MYC ve BCL2 yeniden düzenlemeleri ile yüksek dereceli B hücreli lenfoma
ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma
IRF4 yeniden düzenlenmesi olan büyük B hücreli lenfoma
11q aberasyonları olan yüksek dereceli B hücreli lenfoma
Lenfomatoid granülomatozis
EBV pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma
Kronik inflamasyon ile ilişkili diffüz büyük B hücreli lenfoma
Fibrin ilişkili büyük B hücreli lenfoma
Aşırı sıvı yüküyle ilişkili büyük B hücreli lenfoma
Plazmablastik lenfoma
İmmün ayrıcalıklı bölgelerin primer büyük B hücreli lenfoması
Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma
Mediastinal gri zon lenfoma
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, NOS
Burkitt lenfoma
Burkitt lenfoma
KSHV / HHV8 pozitif diffüz büyük B hücreli lenfoma
KSHV / HHV8 pozitif germinotropik lenfoproliferatif bozukluk
İmmün yetmezlik ve disregülasyon ile ilişkili lenfoid proliferasyonlar ve lenfomalar
İmmün yetmezlik/düzensizlikte ortaya çıkan hiperplaziler
İmmün yetmezlik/disregülasyonda ortaya çıkan polimorfik lenfoproliferatif bozukluklar
EBV pozitif mukokutanöz ülser
İmmün yetmezlik / düzensizlikte ortaya çıkan lenfomalar
Doğuştan bağışıklık hatası ile ilişkili lenfoid proliferasyonlar ve lenfomalar
Hodgkin lenfoma
Klasik Hodgkin lenfoma
Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma
Plazma hücre neoplazmları ve paraproteinli diğer hastalıklar
Monoklonal gamopatiler

Soğuk aglütinin hastalığı
Önemi belirsiz IgM monoklonal gamopatisi
Önemi belirsiz IgM olmayan monoklonal gamopati
Renal öneme sahip monoklonal gamopati
Monoklonal immünoglobulin birikimi olan hastalıklar
İmmünoglobulin ile ilişkili (AL) amiloidoz
Monoklonal immünoglobulin birikimi hastalığı
Ağır zincir hastalıkları
Mu ağır zincir hastalığı
Gama ağır zincir hastalığı
Alfa ağır zincir hastalığı
Plazma hücreli neoplazmlar
Plazmasitom
Plazma hücreli miyelom
Paraneoplastik sendrom ile ilişkili plazma hücre neoplazmları -POEMS sendromu -TEMPI sendromu -AESOP sendromu

2.1.2 Morfolojik Özellikler

DBBHL, büyük transforme B hücrelerinin oluşturduğu, belirgin nükleoller ve bazofilik sitoplazma ile karakterize edilen, diffüz büyüme paterni gösteren ve proliferasyon oranı %40'ın üzerinde olan heterojen bir tümördür.

Tipik Morfoloji

Lenf nodlarına bakıldığında, atipik lenfoid hücrelerin normal doku yapısını genellikle bozduğu tespit edilir. Tümör hücreleri büyük boyutlardadır (küçük bir lenfositin en az iki katı veya bir doku makrofajının çekirdeğinden daha büyük boyutlarda). Genellikle normal sentroblastlara ve immunoblastlara benzerler. Sentroblastlar, yuvarlak ya da oval çekirdek, veziküler kromatin, genellikle birden fazla periferik nükleol ve ince bir bazofilik sitoplazmaya sahip büyük, yarıksız hücrelerdir. İmmünoblastlar, belirgin nükleolleri, bol miktarda sitoplazması ve

genellikle plazmasitoid özellikler taşıyan daha büyük hücrelerdir (12). Tümörlerin bir kısmında sentroblast ve immünoblast formlarının birleşimleri bulunabilir. Parsiyel nodal tutulum interfolliküler ve/veya daha az sıklıkla sinüzoidal olabilir. Nodal tutulumlu olgularda sıklıkla perinodal doku infiltrasyonu saptanır. Kalın ya da ince sklerotik bantlar görülebilir. DBBHL-NOS'ların morfolojik özellikleri geniş bir varyasyon gösterir ve bu olgular, yaygın ve nadir morfolojik varyantlar olarak ayrılabilir. Bu çeşitlilik nedeniyle ayırıcı tanıya yönelik ek incelemelerin yapılması gerekmektedir. Tüm varyantlarda tümör hücreleri, çok sayıda T lenfositler ve/veya histiyositler ile karışık halde bulunabilir (12).

2.1.3 İmmünofenotipik Özellikler

DBBHL'nin immünofenotipi histokimya veya akış sitometrisi ile teyit edilebilir. DBBHL'deki tümör hücreleri çoğunlukla pan-B hücresi antijenlerini (CD19, CD20, CD22, CD79a) ve CD45'i eksprese ederler ve genellikle (%50-75) yüzey immünglobulinleri (IgM>IgG>IgA) eksprese ederler. Sitoplazmik Ig sıklıkla plazmasitik diferansiyasyon gösterenlerde olur (13,18).

CD30 ekspresyonu genellikle anaplastik varyant ile görülür. Çok az bir kısmı da CD10 ya da CD5 ekprese edebilirler. Bunların blastik mantle hücreli lenfomadan ayrımı cyclin D1 negatifliği ile olur (13).

Ki-67 boyanması proliferasyon hızını gösterir. Çoğunlukla yüksektir (>%40), %90'dan yüksek olduğu bazı vakalarda görülmektedir (13).

DBBHL'de en sık görülen sitogenetik anormallikler arasında BCL2, BCL6 ve MYC onkogenleri yer alır. BCL2 translokasyonları, özellikle GCB moleküler alt tipinde olmak üzere, DLBCL vakalarının yaklaşık üçte birinde tespit edilir (21).

2.1.4 Genetik Özellikler

DBBHL tümörlerinin çoğunda genetik anormallikler mevcuttur ancak belirgin veya tanıya özgü tek bir sitogenetik değişiklik mevcut değildir. Tümörlerin çoğunda immünoglobulin ağır ve hafif zincir genlerinin yeniden düzenlenmesi ve bu genlerin farklı bölgelerinin somatik mutasyonları gözlemlenir (22,23).

Son dönemde cDNA mikroarray tekniğiyle elde edilen gen ekspresyon profili sayesinde DBBHL, prognostik olarak alt gruplara ayrılmıştır. Normal germinal merkez

hücrelerinde ifade edilen gen profili ile karakterize edilen "germinal merkez benzeri (GM-B) DBBHL", aktive periferik B hücrelerinde görülen gen ekspresyonu ile tanımlanan "aktive B-benzeri DBBHL" ve "tip 3" gen ekspresyon tipleri (her iki gruba uymayan DBBHL-NOS) belirlenmiştir. Germinal merkez kökenli DBBHL, post-germinal merkez kaynaklı DBBHL'lara göre daha yüksek bir sağkalım oranına sahiptir. "Tip 3" grubu ise çeşitlilik gösteren bir yapıda olup özellikleri net bir şekilde tanımlanamamış ve post-germinal merkez DBBHL'ye benzer gidişattadır (24–26).

DBBHL'lerde MYC ve BCL2 ekspresyon seviyeleri, pozitifliği belirlemek için kullanılan eşik değere göre farklılık gösterebilir. Çalışmaların çoğunda BCL2 ile tümör hücrelerinin $\geq 50\%$, MYC ile tümör hücrelerinin $\geq 40\%$ nükleer boyanması durumunda pozitif kabul edilir. Hem BCL-2 hem de MYC ile pozitif nükleer boyanma gösteren olgular 'double ekspresör' olarak tanımlanmaktadır ve çoğunlukla ABC alt tipindedirler (27,28).

Gen ekspresyon profili ile değerlendirme değerli olmasına karşın klinikte uygulanabilirliği daha kolay olan Hans algoritması kullanılması daha yaygındır (29). (Şekil 1)

BCL-6'daki değişiklikler: Olgun germinal merkez B hücrelerinde eksprese edilen B hücresi lenfoma 6 (BCL6) geni, plazma hücreleri ve bellek B hücreleri gibi farklılaşmış hücrelerde eksprese edilmez. BCL6, kendi bağlanma bölgelerini içeren negatif bir geri besleme döngüsü aracılığıyla, kendisi de dahil birçok genin ifade edilmesini engelleyen bir düzenleyici olarak görev yapar. B hücre lenfoma hücre dizilerinde BCL6'nın fazla ekspresyonu hücrelerin DNA hasarına karşı apoptoz geçirmesini engeller (30,31).

BCL6 proto-onkogeninin iki tür mutasyonu normal germinal merkez hücrelerinde bulunabilir. (5' kodlamayan bölge mutasyonları ve immünoglobulin gen değişken bölgelerinin mutasyonları). Bu mutasyonların DBBHL'deki varlığı, hücrelerin hangi gelişim aşamasında (germinal merkez ya da post-germinal merkez) olduğunu belirlemek için bir gösterge olabilir (31,32).

5' kodlamayan mutasyonlar, BCL6'nın bir transkripsiyonel baskılayıcı olarak işlevini ortadan kaldırır ve BCL6'nın daha fazla üretilmesine yol açar. Translokasyonlar, BCL6'nın promotör bölgesinin, farklı ve güçlü olarak aktive olan

promotörlerle değiştirilmesine neden olur. Sonuç olarak hem mutasyonlar hem de translokasyonlar, DBBHL'de BCL6'nın aşırı ekspresyonuna yol açar. Bu aşırı ifade, kanser gelişiminde onkojenik bir mekanizma olarak kabul edilir (31,32).

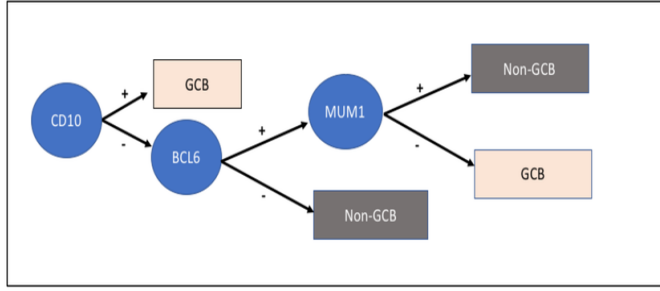
(14;18) Translokasyonu, BCL-2 Aktivasyonu: B hücresi lösemi/lenfoma 2 (BCL2) geni hücre ölümünü engelleyen bir onkogen olarak aktivasyonu sağlar ve böylece hücrelerin daha uzun süre hayatta kalmasına yol açar. BCL2'nin aşırı ifadesi, genellikle BCL2 geninin bir immünoglobulin promotörünün kontrolü altına girmesi sonucu ortaya çıkan (14;18) translokasyonuyla ilişkilidir. DBBHL hastalarının yaklaşık %30'unda (özellikle GCB alt tipinde) bu translokasyon mevcuttur ve bu durum BCL2 ve CD10 proteinlerinin ekspresyonu ile ilişkilidir.

T (14;18) translokasyonu, nodal ve yaygın hastalıkla ilişkili olsa da kötü prognozla doğrudan bağlantılı değildir. Aynı BCL6 da olduğu gibi BCL2 translokasyonu bulundurma da tümörlerin çoğunda BCL-2 ekspresyonu görülebilir (33).

MYC geninin yeniden düzenlenmesi, DBBHL olgularının %8-14'ünde görülür ve bu durum, GCB (Germinal Merkez B Hücreli) ve ABC (Aktive B Hücreli) alt tiplerinde yaklaşık olarak aynı oranda tespit edilir. MYC translokasyonunu taşıyan DBBHL olgularının yaklaşık yarısında, ek olarak BCL2 ve/veya BCL6 translokasyonları da gözlenmektedir. Bu durum, hastalığın karmaşıklığını artırır.

DSÖ 2022 sınıflamasında MYC ve bcl2 yeniden düzenlemeli DBBHL/ yüksek dereceli B hücreli lenfoma olarak sınıflanmıştır. 2016 DSÖ'deki MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 yeniden düzenlenmeli yüksek dereceli B-hücreli lenfoma sınıfı kaldırılmıştır (20).

DBBHL'nin nadir plazmablastik formları, Anaplastik lenfoma kinazı (ALK) ve Klatrin ağır zincir (CLTC) genini içeren bir (2;17) (p23; q23) translokasyonuna sahiptir. Bu formlar genellikle CD20, CD79a ve CD30 ile negatif, plazma hücrelerini işaret eden CD138 gibi belirteçlerle pozitif olarak boyanır ve ALK için granüler sitoplazmik boyama gösterir.



Şekil 1: Hans algoritmasına göre olguların Germinal merkez B hücreli ve non-Germinal merkez B hücreli alt tiplerine ayrılması

2.1.5 Epidemiyoloji ve İnsidans

DBBHL gelişmiş ülkelerde görülen NHL'nın yaklaşık dörtte birini oluşturan en sık rastlanan lenfoma formudur (19,34,35). Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de, DBHHL yılda her 100.000 kişi başına yaklaşık 7 vaka oranında görülmektedir (34,36). Avrupa genelinde, DBBHL insidansı yılda her 100.000 kişi başına yaklaşık 4.92 vakadır (37). Etnik gruplar arasında insidans farklılık göstermektedir. Kafkas ırklarında insidans daha yükseken, bunu sırasıyla Afrikalı Amerikalılar, Asyalılar, Amerika ve Alaska yerlileri takip etmektedir (34,36,37). Buna karşılık, Danimarka'daki insidans yılda her 100.000 kişi için yaklaşık 3 vakadır (38). Olguların %55'ini erkekler oluşturmaktadır (34). Görülme sıklığı yaşla birlikte artar; ortalama başvuru yaşı 64'tür. Ancak, siyah ırkta lenfoma başlangıcı, Kafkas ırkına göre daha erken yaşlardadır (39).

2.1.6 Etiyoloji

DBBHL risk faktörleri arasında ailede lenfoma öyküsü, otoimmün hastalıklar, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit C virüsü (HCV) seropozitifliği, obezite ve bazı mesleki maruziyetler bulunmaktadır (40). Olguların bazıları, daha az agresif bir lenfomanın dönüşümü sonucunda gelişmiştir. Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, folliküler lenfoma, marjinal zon lenfoma veya nodüler lenfositik lenfoma gibi daha az agresif lenfomalar DBBHL'ya transforme olabilirler (40,41). Doğumsal veya edinilmiş bağışıklık yetmezliği durumlarının yanı sıra, moleküler anormalliklere yol açan etmenler de risk faktörleri arasında bulunmaktadır (42). DBBHL ile HCV arasında da bir ilişki olduğu belirtilmiştir (40). Yapılan çalışmalar, HCV'nin yaygın olduğu bölgelerde lenfoma gelişme riskinin,

virüsün daha az görüldüğü bölgelere göre daha fazla olduğunu göstermiştir (43,44). Epstein-Barr virüsü (EBV), DBBHL da dahil olmak üzere, pek çok lenfoproliferatif hastalıkla ilişkilendirilmiştir (45,46).

2.1.7 Klinik Özellikler

DBBHL tanılı hastalar tanı anında çok çeşitli belirtiler ile gelebilir (47). DBBHL hastaları genellikle hızla büyüyen ve semptomlara yol açan kitle ile başvururlar. Genellikle servikal ve/veya intraabdominal lenf nodu büyümesi ile seyrederler, ancak primer mediastinal büyük B hücreli lenfomada olduğu gibi, mediastende veya vücudun diğer bölgelerinde kitle şeklinde de ortaya çıkabilirler. Hastaların bazıları nodal alanlarla sınırlı hastalık ile gelirken diğerleri yaygın ektranodal tutulum veya ektranodal bölge veya bölgelerden kaynaklanıyor gibi görünen hastalık olarak ortaya çıkabilir. Ektranodal tutulum, evre I ve II hastalığı olanlarda sık görülür (47). Olguların %40'ında hastalık başlangıçta yalnızca ektranodal dokularla sınırlıdır (3,48,49). Ektranodal tutulum genellikle gastrointestinal sistemde görülse de diğer tüm dokular primer tutulum yeri olabilir (19,50). En sık etkilenen diğer ektranodal dokular arasında kemik, testis, dalak, Waldeyer halkası, tükürük bezleri, tiroid, karaciğer, böbrek ve adrenal bezler bulunmaktadır (19). Primer kemik iliği tutulumu nadirdir (15,19). Ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri yani "B semptomları" hastalarda yaklaşık yüzde 30 oranında görülür ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi hastaların yarısından fazlasında artar. Hastaların %40'ı bir ışınlama alanı içinde yer alabilecek lokalize hastalık ile başvururken, %60'ı ileri evre (evre III ve IV) başvurur (48,51).

2.1.8 Tanı

DBBHL'da moleküler sınıflandırma, yeterli tanısal değerlendirme için eksizyonel lenf nodu biyopsisinin yapılarak uzman bir hematopatolog tarafından incelenmesi gerekir (52). Ancak bazı hastalarda ulaşılabilir lenfadenopati olmayabilir ve tanı için başka bir dokunun (plevral sıvı, dalak ve bunun gibi başka dokuların) patolojik olarak incelenmesi gerekebilir. DBBHL'nin patolojik teşhisi morfolojik değerlendirme ve immünofenotiplemeye dayanır. CD20 ve CD79a gibi pan-B hücre belirteçleri ile boyanma, genellikle tanıyı koymak için yeterlidir; ancak tipik olmayan morfolojik özelliklere sahip vakalarda çok daha farklı boyamalara ihtiyaç duyulabilir.

2.1.9 Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar sonuçları, doğru tanı koyma, hastalığın klinik sürecini izleme ve prognoz değerlendirmesi açısından kritik ve destekleyici unsurlar arasında yer alır. Tedaviye başlanmadan önce tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimya analizi, LDH ve $\beta 2$ mikroglobulin seviyesi mutlaka incelenmelidir (53).

$\beta 2$ mikroglobulin ve LDH seviyeleri tümör yükünü en iyi gösteren parametrelerdir. LDH, hücre yıkımı ile bağlantılıdır ve hastalığın prognoz takibinde önemli bir rol oynamaktadır. LDH ve $\beta 2$ mikroglobulin seviyelerindeki artış, agresif lenfoma türlerinde kötü prognozun göstergesi olarak kabul edilmektedir (6,54).

Kemik iliği tutulumunda anemi hastalarda sık görülmektedir. Tutulum fazla ise lenfopeni, lökopeni ve trombositopeni de anemiye eşlik edebilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları da artabilmektedir. Hücre yapımı ve yıkımı süreçlerinde artan göstergelerden biri de ürik asit seviyesidir. Hemogloblin ve albümin düzeylerindeki düşüklük ise yaşam süreleri üzerinde olumsuz etki yaratan diğer faktörler olarak bilinmektedir (55).

2.1.10 Klinik Evreleme

NHL'li hastalarda kullanılan mevcut evreleme sistemi Lugano sınıflamasıdır (56,57). DBBHL'larda diğer tüm non-Hodgkin lenfomalarda olduğu gibi Lugano sınıflaması (Ann Arbor Evrelemesi) kullanılmaktadır. Tümörün yeri, boyutu ve tutulan bölge sayısı önemlidir. Waldeyer halkası, timüs, lenf bezleri, dalak dışındaki bölgeler ektranodal bölgeleri oluşturmaktadır. Evre I-II erken evre, evre III-IV ileri evre olarak kabul edilir. B semptomlarının varlığı, evre III-IV kötü prognozu gösterir (58).

Tablo 2: Revize Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano sınıflaması) (59)

I	Tek lenf nodu bölgesinin tutulumu veya tek bir ektranodal organ ya da bölgenin tutulumu (IE)
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu ya da diyaframın aynı tarafında bir ektranodal bölge veya organın lokalize tutulumu (IIE) ile birlikte bir ya da daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu

III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinin tutulumu Buna bir ektranodal organ veya bölgenin (IIIE) ya da dalağın (IIIS) ya da her ikisinin (IIISE) lokalize tutulumu eşlik edebilir
IV	IV Lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın, bir veya daha fazla uzak ektranodal organın diffüz ya da dissemine tutulumu
A: Asemptomatik B: Ateş, terleme, vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı	

2.1.11 Prognostik Faktörler

DBBHL, oldukça farklılıklar gösteren bir neoplazi grubudur ve klinik seyir ile prognoz da farklılıklar göstermektedir. Konvansiyonel kemoterapilerle %50-60 kadar hastada remisyon sağlanmasına karşın hastaların %40-50'sinde Rituksimab içeren kemoterapilere rağmen remisyon elde edilemez ya da remisyon sonrası nüks gözlenir (19). Ayrıca kurtarma tedavisi alan olguların sadece %50'si kemosensitivite göstererek otolog kök hücre nakline ulaşır ve otolog kök hücre nakli uygulanan bu olguların yaklaşık %50'si eninde sonunda nüks olur. Bu sebeple, DBBHL hastalarının tedavisinde standart tedaviye iyi yanıt verecek hastaları diğerlerinden ayırmak ve olumsuz gidişat gösteren hastaların daha agresif ya da güncel ajanlar ile kombine tedavi yöntemlerinden yararlanabileceği stratejileri belirlemek önemlidir. Bu hedefle, DBBHL hastalarının riskini daha etkili bir şekilde değerlendirmek amacıyla çeşitli prognostik faktörler oluşturulmuştur (60).

Prognozu belirleyen tümör dışındaki en önemli faktörler; yaş, sosyoekonomik durum, komorbid hastalıklar, performans durumu ve hastanın klinik tablosudur (61,62).

IPI, DBBHL hastalarının riskini tespit etmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu sistem, hastaların belirli özelliklerini analiz eden beş değişkeni kapsamaktadır: yaş (60 yaşından büyük veya küçük), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu (0-1 veya 2-4), serum LDH seviyesi (normalin üzerinde veya altında), ektranodal bölgelerin sayısı (0-1 veya 2 veya daha fazla) ve hastalığın evresi (I-II veya III/IV). Her bir değişkenin varlığı bir puan alır. IPI puanı, hastaları düşük

risk (0 veya 1 puan), düşük-orta risk (2 puan), yüksek-orta risk (3 puan) veya yüksek risk (4-5 puan) olarak dört farklı risk grubuna ayırır (60).

Bu prognostik faktörler 5 yıllık sağ kalım hakkında fikir oluşturabilmektedir. Düşük risk grubunda olan bir hastada 5 yıllık yaşam süresi %73, düşük-orta risk grubunda %51, orta-yüksek risk grubunda %43, yüksek risk grubunda %26 olarak bulunmuştur (6)Ancak aynı risk düzeyine sahip olan hastalar farklı sonuçlar veya hastalık ilerleyişleri gösterebilir (24)Yapılan araştırmalar, hücrenin moleküler ve genetik özelliklerindeki farklılıkların hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (63).

Yaşa göre IPI (aa-IPI) 1993'te yapılan ilk IPI çalışma grubundaki 60 yaş ve altındaki 1274 hasta verilerine göre yaşa göre IPI değerlendirilmesi yapılmıştır (6)Bu skorlamada yaş dışında kalan kriterler üzerinden hastaların risk değerlendirilmesi yapılır. Altmış yaş ve altındaki bu hasta grubunda beş yıllık sağkalım, yaşa göre IPI skoru 0,1,2,3 olan hastalarda sırasıyla %83, %69, %46 ve %32 olarak gözlemlenmiş olup altmış yaş üzerindeki hastalarda sırasıyla %56, %44, %37 ve %21 olarak izlenmiştir.

R-IPI: Rituksimab tedavisinin hastalara eklenmesiyle birlikte, hastaların prognozları belirgin bir şekilde iyileşmiş ve IPI'nin risk değerlendirmesinde bazı sınırlamalar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, IPI sisteminde güncellemeler önerilmiş ve rituksimab sonrası dönemde Revize IPI geliştirilmiştir (60,64). Bu skorda IPI ile aynı prognostik faktörler ve aynı puanlama sistemi kullanıldı ancak daha önceki skorlama sisteminden farklı yeni bir risk sınıflaması yapılarak 3 grup oluşturuldu. R-IPI skorlama sistemine göre; 0 puan çok iyi, 1-2 puan iyi ve 3-5 puan ise kötü risk grubu olarak sınıflandırıldı (64).

Tablo 3: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) (6)

Prognostik Faktörler (Her biri 1 puan)
Yaş >60
Serum LDH yüksekliği
Kötü performans durumu (ECOG skoru ≥ 2)

Yüksek evre (Evre III-IV)	
1'den fazla ektranodal bölge tutulumu	
Risk Grubu (Standart IPI)	
0-1	Düşük risk
2	Düşük-orta risk
3	Orta-yüksek risk
4-5	Yüksek risk
Risk Grubu (R-IPI)	
0	Çok iyi
1-2	İyi
3-4-5	Kötü

Tablo 4: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Kriterleri (65)

0-Aseptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1-Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2-Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3-Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4-Yatağa bağımlı (Kendi işlerini yardım olmadan yapamıyor)

NCCN-IPI: Ulusal Kanser Merkezi Ağı (NCCN), DBBHL tedavisine kemoimmunoterapi (kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonu) eklenen hastalar için daha etkili bir risk değerlendirme sistemi olan geliştirilmiş bir IPI (NCCN-IPI) önermiştir. NCCN-IPI'da, yaş ve serum LDH seviyesi daha ayrıntılı değerlendirilmiştir. Kemik iliği, akciğer, beyin ve karaciğer/gastrointestinal sistem gibi spesifik ektranodal bölgelerin prognostik önemi tanınmıştır. Yapılan bu değişiklikler NCCN-IPI skorlamasını daha uğraştırıcı ve pratikte elverişsiz kılmıştır. Maksimum toplam puan 8 olup hastalar düşük risk (0-1 puan), düşük-orta risk (2-3 puan), yüksek-orta risk (4-5 puan) veya yüksek risk (6 veya daha fazla puan) olarak dört farklı risk grubuna ayrılır (60).

Tablo 5: NCCN-IPI skoru parametreleri ve puanlanması (77)

Yaş 41-60	1 puan
Yaş 60-75	2 puan
Yaş >75	3 puan
LDH artışı 1-3 kat	1 puan
LDH artışı >3 kat	2 puan
ECOG skoru ≥ 2	1 puan
Ann Arbor Evresi III-IV	1 puan
Ektranodal tutulum (kemik iliği, Santral sinir sistemi, karaciğer/gastrointestinal sistem veya akciğer)	1 puan

NCCN-IPI skorlaması ile değerlendirilen 1138 hastanın 5 yıllık genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları incelendiğinde aynı hasta grubu orijinal IPI skorlaması ile değerlendirildiğinde risk grupları arasında büyük farklılıklar olduğu görülmüştür. Örneğin orijinal IPI de 5 yıllık sağkalım oranı %43-84 iken NCCN-IPI'de %38-96 olarak gözlenmiştir (66).

IPI skorlaması dışında DBBHL hastalarında Ann Arbor evrelemesine göre ileri evre hastalık, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi, Bcl-2 ekspresyon varlığı, p53

overekspresyonu, immunoblastik ve plasmoblastik morfoloji, Bcl-6 yokluğu, myc varlığı, kemik iliği tutulumu kötü prognostik faktörler arasında sayılmıştır (67,68).

2.1.12 Tedavi

CD20 olgun B lenfositlerinde yüzeyinde olan hücre farklılaşmasında rolü olan bir proteindir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda antrasiklin benzeri ilaçların anti CD20 monoklonal antikorlar ile kombinasyonu agresif ilerleme sergileyen DBBHL tedavisinde daha olumlu sonuçlar alınmasına yardımcı olmuştur. Rituksimab CD20 antijenine özel bir şekilde bağlanan bir antikor olup standart kemoterapi ilaçları olan siklofosfamid, adriamisin, vinkristin ve metilprednizolon (CHOP) ile agonist bir şekilde çalışarak hem 5 yıllık sağ kalım oranını arttırmakta hem de %70 oranında tam iyileşme elde edilebilmektedir (69–72). Yaşlı ve yüksek tümör yükü taşıyan hastalarda metilprednizolon ve vinkristin tedavi protokolü uygulanmaktadır. Sonrasında performans durumu yeniden incelenmektedir. Ayrıca, tümör lizis sendromu riski nedeniyle gerekli önlemler alınmaktadır (72). Komplikasyon olarak nötropenik ateş görülebilir ve engel olmak amacıyla granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanılabilir (73).

70 yaş altında ve ECOG skoru iyi olan hastalarda kürün tam dozda verilmesi önerilmektedir. 70 yaş üzerinde, ECOG skoru kötü olan vakalarda ve 80 yaş ve üzerindeki vakalarda R-mini CHOP doz modifikasyon şeması önerilmektedir (74,75).

Sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda rituksimab ile siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP), siklofosfamid, etoposide, prednizon, prokarbazin (CEPP), veya etoposide, prednizolon, onkovin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin (EPOCH) tedavi protokolleri kombine edilmektedir (76,77).

Erken Evre Hastalıkta Tedavi

Tedavi yöntemini belirlemede hastanın toleransı son derece önemlidir. Erken evrede 6-8 kür R-CHOP ile 3 kür R-CHOP+RT aynı etkinlikte tedavilerdir. Genç ve tolerasyonu iyi olan hastada 6-8 kür R-CHOP verilebilmekte ve RT'nin komplikasyonlarından kaçınılabilmektedir (72,78). 4 kür sonrası ara değerlendirme ile toplam kaç kür alınacağına karar verilmektedir. 4 kür sonunda tam yanıt alınabiliyorsa 6 kür, kısmi bir yanıt elde edildiyse 8 kür sonunda tedavi bitirilir (73).

İleri Evre Hastalıkta Tedavi

Hastaların %75'i ileri evredir. Evre 3-4 olarak değerlendirilip uygun tedavi protokolü seçilmektedir. R-CHOP protokolü 21 günde bir 6 ya da 8 kür olarak uygulanır. Tam yanıt alınmışsa 6 kür, kısmi yanıt alınmışsa tedavi 8 küre tamamlanmaktadır. FDG PET/BT ile ara değerlendirme yapılmaktadır. Dirençli ya da agresif ilerleyen hastalara kurtarma tedavisi olarak ikinci sıra bir tedavi uygulanır (73,79).

Nüks eden veya Dirençli Hastalıkta Tedavi

Standart tedavide rituksimab kullanılmasıyla yaşam sürelerinde uzama olsa da bazı hastalarda istenilen yanıt alınamamaktadır. Nüks veya dirençli olgularda yaşam süresinin %30-35 oranında olduğu görülmüştür (80).

Birinci aşama olarak "rituksimab" ve "antrasiklin" içeren kemoterapik ilaçlarla yapılan tedavi alan hastalarda;

-70 yaş altında hematopoetik komorbidite indeksi düşük hastalarda kök hücre takviyeli yüksek doz kemoterapi, öncesinde ise ICE (ifosfamid +karboplatin +etoposif), ESHAP (etoposif+metil prednisolon+sitarabin+sisplatin), GDP (gemsitabin+deksametazon+sisplatin), DHAP (deksametazon+sisplatin+sitarabin) gibi ek tedaviler uygulanabilir. Bu protokollere rituksimab eklenmesi ile çok daha başarılı sonuçlar alınabilmektedir (80–82).Yüksek doz kemoterapi seanslarından sonra tam/kısmi yanıt alınabilen olgulara otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) yapılmaktadır.

Nakil öncesi çekilen FDG PET/BT tedavinin gidişatını belirlemek açısından önemlidir. Kurtarma protokolü uygulanan hastalarda, tedavi sonrası FDG PET/BT yanıtı Deauville skoru ile ölçülmelidir. Deauville skoru 1, 2 veya 3 olan hastalar ile 4 skoruna sahip hastalar arasında sağkalım oranlarında belirgin farklar gözlemlenmiştir (83).

Bu tedaviler ile istenilen yanıt alınamayan hastalarda, palyatif radyoterapi ve diğer destekleyici tedaviler uygulanabilirken, allojenik hematopoetik kök hücre nakli de bir seçenek olarak değerlendirilebilir (73).

Santral sinir sistemi (SSS) profilaksisi

IPI skoru yüksek-orta ve yüksek olan hastalarda özellikle birden fazla ektranodal bölge tutulumu varsa ya da LDH değeri yüksek ise SSS nüksü görülme ihtimali daha fazladır (84).Ek risk faktörleri arasında testiküler, böbrek ve sürrenalde tutulum olması tanımlanmıştır (85).Bu hastalarda SSS profilaksisi önerilmelidir [II, A]. Metotreksat yaygın olarak kullanılmasına rağmen, intratekal enjeksiyonlar ideal yöntem olmayabilir. İntratekal tedaviler yerine yüksek doz intravenöz metotreksat hastalığın etkili bir şekilde kontrol edilmesi için kullanılabilir [IV, C](86,87). İleriye dönük çalışmalar devam etmektedir.

2.2 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Lenfoma tedavisinde başarılı sonuçlar elde etmek için, öncelikle hastalığın anatomik yayılımının doğru tespit edilmesi ve sonrasında etkili bir şekilde izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Görüntüleme yöntemleri, kemosenitivitenin belirlenmesinde ve hastalığın takibi sırasında ortaya çıkabilecek nükslerin tespitinde önemli bir rol oynar.

2.2.1 Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri

Hem evreleme hem de hastalığın takibinde ultrasonografi (USG), BT ve MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri kritik bir öneme sahiptir (88).Ancak bu yöntemler yalnızca boyut değişikliği kriterine göre nodal tutulum tespit ettiği için, elde edilen görüntülerin özgüllük değerleri sınırlıdır. Bu yöntemlerle, invaze olmasına rağmen henüz büyümemiş ya da minimal büyüme gösteren lenf nodları tespit edilememekte; ayrıca metastaz dışı nedenlerle büyüyen reaktif lenf nodları da yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir.

BT lenfoma değerlendirmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Daha sık tercih edilmesinin nedenleri arasında yüksek uzaysal çözünürlük, hızlı görüntüleme imkanı ve akciğer parankimini iyi değerlendirme yeteneği bulunmaktadır. Kolay erişilebilir olması ve görece düşük maliyeti de bu durumu desteklemektedir. Bununla birlikte, iyonizan radyasyona maruz kalma ve iyotlu kontrast madde kullanımı gibi dezavantajları da mevcuttur (89,90). Boyun lenf nodlarının değerlendirilmesinde MRI'nın BT'ye üstünlüğü olsa da torakal ve abdominal

lenf nodlarında solunum artefaktı sorun oluşturabilmektedir (91). BT ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kitlenin boyutu esas alınır, ancak boyut küçülse de rezidüel hastalık devam edebilir (92,93). Bu nedenle BT rezidüel hastalığı fibrozisten tam olarak ayırt edemez. MR'ın rezidüel hastalığı fibrozisten ayırt etme potansiyeli mevcuttur, çünkü fibrozisin farklı sinyal intensiteleri vardır (93–95).

MR'ın malign doku ile fibrozis arasında sinyal farklılıkları göstermesi açısından BT'ye göre üstünlüğü olsa da tam olarak güvenilir değildir. Kemik iliği tutulumunda tümöral lezyonu skleroz, yağ ve ödemden ayırabilen MR, radyoterapi alan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (96).

2.2.2 Nükleer Tıp görüntüleme modaliteleri

Günümüzde FDG PET/BT yaygınlaşmadan önce, Tc-99m karaciğer, dalak ve kemik iliği sintigrafileri, F-18 kemik sintigrafisi ve Ga-67 tüm vücut taraması gibi konvansiyonel nükleer tıp yöntemleri lenfoma evrelemesinde kullanılmaktaydı (97).

2.2.2.1 Pozitron Emisyon Tomografisi (Pet) ve Volümetrik Değerlendirmeler

PET, hastaya enjekte edilen radyoaktif işaretli moleküllerin dokularca tutulumunu invazif olmayan bir şekilde değerlendiren ve canlı dokulardaki kanser metabolizmasını üç boyutlu olarak izleme olanağı tanıyan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. En yaygın olarak kullanılan radyoaktif işaretli molekül, F 18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) olup, kanser hücrelerinin artırdığı aerobik glikoliz sürecinde glukozun yerini alarak görüntüleme sırasında tutulumu gösterir. F-18 FDG ile gerçekleştirilen PET görüntülemeleri, kanser tanısı ve evrelemesinin yanı sıra kanser tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (98).

Benign olmasına rağmen yüksek metabolik aktivite sergileyen enfeksiyonlar ve inflamasyon gibi durumlar, değerlendirmelerde yanlış pozitif sonuçların alınmasına yol açabilir. Ayrıca, posttravmatik kemik ve yumuşak doku lezyonları ile benign tümörler de yüksek tutulum sergileyebilir (99).

PET görüntülerinin incelenmesinde yanlış sonuçları azaltmak için eş zamanlı BT görüntüleriyle birleştirilmesi tercih edilir. FDG-PET, BT'nin yüksek çözünürlüklü anatomik verileriyle kombine edilerek malignite hastalarında en yaygın kullanılan yöntem haline gelmiştir. Bu kombinasyon verimliliği arttırmaktadır (100). PET-BT,

2014 Uluslararası Malign Lenfoma konferansında lenfoma tümörlerinin glukoz metabolizmasını değerlendirmekte standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmiştir (101,102). PET-BT ölçümlerinin ara ve tedavi sonu değerlendirmelerdeki prognostik önemi birçok çalışmada gösterilmiştir (103,104).

FDG Tutulum Mekanizması ve Biyodağılımı

FDG, glukoz analogu olup, dokudaki birikimi glukoz kullanımına bağlıdır. Kanselerde artan glukoz kullanımı, FDG'nin dokular tarafından alımını artırır. Enjeksiyon öncesi hastanın aç kalması ve insülin seviyelerinin kontrol edilmesi gereklidir. FDG, tümör hücrelerinde heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfat'a dönüşür(105). Sonrasında katabolize edilmez (106).

En iyi görüntüler, FDG enjeksiyonundan 60 dakika sonra elde edilir, ancak bu süre tümöre bağlı olarak değişebilir ve bazen FDG konsantrasyonu 4-6 saate kadar platoya ulaşmaz. Malign dokuda FDG alımının artışı yalnızca proliferasyonun artan metabolik isteği nedeniyle değil, aynı zamanda tümör hücrelerinin anaerobik glikoliz tercihinden kaynaklanır ve buna Warburg etkisi denilir (107).

FDG'nin fizyolojik tutulumu; ağız tabanı, larenks, timus, kahverengi yağ dokusu gibi bölgelerde görülür. Miyokardiyal FDG tutulumu, glukoz düzeyine ve açlık durumuna bağlıdır (108–111). Gastrointestinal sistemde, özofagusta düşük düzeyde FDG tutulumu saptanır (110). Karaciğerde genellikle homojen ve düşük düzeyde FDG tutulumu izlenirken, dalak daha düşük düzeyde aktivite tutulumu gösterir (112). Üriner sistemde ise FDG yoğun aktivite gösterir (113).

Kemoterapi sonrası ilk bir ay içerisinde, granülosit koloni stimülan faktör, hematopoetik büyüme faktörü veya eritropoetin gibi hematopoetik sitokinlerle yapılan tedaviye bağlı olarak artmış kemik iliği aktivitesi izlenir ve PET görüntüleme sonuçları, yanlış pozitif ve negatif sonuçlara yol açabilir. Yine de fokal ve yoğun kemik iliği tutulumları, kemik iliği biyopsisinin negatif olması durumunda bile MR veya hedefe yönelik biyopsi ile değerlendirilmelidir (114). Radyoterapi alanlarında ise kemik iliğinin yerini yağ dokusu alması nedeniyle FDG tutulumunda azalma izlenir.

PET ölçümlerinde tümör glukoz metabolizmasını değerlendirmek için en sık kullanılan parametrelerden biri Standart Tutulum Değeri (SUV)'dir. SUVmax, incelenen volüm (VOI) içindeki en yüksek SUV değerini temsil eder ve tümörün en

yoğun metabolik aktivitesini gösterir. Ancak, SUVmax'ın yalnızca tek bir VOI bölgesinden ölçülmesi ve tümör içindeki heterojeniteyi tam olarak yansıtmaması nedeniyle, klinik anlamda sınırlı bir öneme sahiptir, bu da sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini gösterir. Tekrarlayan SUVmax ölçümlerinde %5 ila %30 arasında bir hata payı gözlemlenmektedir (115).

Hata oranını azaltmaya yönelik bir alternatif olarak SUVpeak ölçümü geliştirilmiştir. SUVpeak, yüksek tutulum gösteren tümör lezyonunda 1 cm³'lük bir VOI alanı içinde ölçülen maksimum tümör aktivitesi olarak tanımlanır (105,106). SUVpeak ile hata payı %1-11 seviyelerine kadar azaltılmasına rağmen, hangi SUV değerinin en ideal olduğu konusunda bir uzlaşa sağlanamamıştır. Elde edilen değişken sonuçlar, bu yöntemin klinik pratikte ve prognoz tahmininde kullanımını kısıtlamaktadır.

Total Metabolik Tümör Volüm(TMTV) ve Toplam Lezyon Glikoliz (TLG)

Total Metabolik Tümör Volüm (TMTV) ve Toplam Lezyon Glikolizi (TLG), tümör biyolojisini yansıtmak amacıyla tümör kitlesindeki metabolik aktiviteyi ölçen, SUV'a dayalı fonksiyonel parametrelerdir (107,108,116).

Günümüzde yazılım destekli otomatik yöntemlerin geliştirilmesiyle, hacme dayalı PET parametrelerinin kullanımı giderek artmaktadır. MTV, bir VOI'deki metabolik olarak aktif tümörün toplam hacmini temsil eder ve genellikle santimetreküp veya mililitre cinsinden ifade edilir. TMTV ise, MTV ölçümlerinin toplamını belirtir.

TMTV ilk olarak solid tümörlerde kullanılmıştır. Kullanılan maligniteler ve kullanım amaçları şöyledir:

- Özefagus kanserinde ve faringeal kanserde radyoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde (109,117)
- Baş boyun kanserlerinde, over kanserinde ölüm ve rekürrensi predikte etmekte (110,114)
- Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, servikal kanserde, meme kanserinde, endometrium kanserinde, osteosarkomda prognozu değerlendirmede kullanılmıştır (112,113,118–120).

Solid tümörlerdeki başarılı sonuçların ardından, lenfoma gibi daha yaygın malignitelerde de prognostik önemi üzerine çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Farklı lenfoma türlerine yönelik yapılan bu araştırmalarda, bazal PET-BT görüntülerinden elde edilen TMTV ve TLG gibi kantitatif volümetrik parametrelerin, prognoz tahmininde kullanılabileceği ortaya konulmuştur; Difüz büyük B hücreli lenfoma (10,121,122), Foliküler lenfoma(123), Periferik T hücreli lenfoma(124) ve Hodgkin lenfoma(125,126). Ancak net ve tartışmasız bir sonuç elde edilememiştir (127).

Tüm çalışmaların sonucuna rağmen, TMTV tek başına prognostik tahmin için yeterli değildir. Önerilen TMTV eşik değerleri genellikle retrospektif olarak belirlenmiş ve çalışmalara göre değişiklik göstermektedir (128). Prospektif araştırmalar sınırlıdır. Eşik değerler, hasta popülasyonuna, tümör hacmine ve kullanılan ilaç rejimine bağlı olarak farklılık gösterebilir; bu durum, tedavi değişikliklerinin prognostik belirteçlerin etkinliğini etkileyebileceğini göstermektedir (129).

Eşikleme değeri, TMTV ölçümlerinde kritik bir öneme sahiptir; bu değer üzerinde tutulum gösteren lezyonlar MTV hesaplaması için dikkate alınır. Farklı eşikleme yöntemleriyle ilgili zorlukları aşmak amacıyla yeni teknikler geliştirilmektedir, ancak bu tekniklerin tekrarlanabilirliği konusunda endişeler bulunmaktadır (129,130).

Lenfoma çalışmalarında yaygın eşikleme yöntemleri sabit değerler (SUVmax 2.5 veya 4.0) ile SUVmax'ın %25 veya %42'sidir. PERCIST yöntemi, karaciğer SUVmean değerini eşik olarak kullanır ve bu sayede hacim temelli parametrelerdeki farklılıkları azaltmayı hedefler (106). Ancak, karaciğer VOI'sinin manuel yerleştirilmesi bu ölçümü kullanıcı bağımlı hale getirir ve karaciğerde lezyon varlığında uygulanamaz. Eşik değeri belirleme yöntemleri çoğunlukla ticari yazılımlar aracılığıyla yapılmakta olup, kullanılan yazılım ölçüm değerlerini etkileyebilir (131). TMTV ölçümü için uygun yöntemler üzerine yapılan çalışmalarda ise henüz ortak bir fikir birliği sağlanamamıştır (128,132). TLG, segmentlere ayrılmış VOI ve MTV'nin SUV ortalamasının çarpılmasıyla hesaplanır; tümör hacmini ve tüm tümör içindeki ortalama tutulumu içeren bir indeksi temsil eder.

Günümüzde Hodgkin lenfoma ve agresif seyirli NHL'larda PET/BT görüntüleme başlangıç evreleme için standart görüntüleme yöntemi olmuştur. Yavaş seyirli lenfomalarda PET/BT'nin tanısal değeri ve duyarlılığı azdır (133).

Tedavi planlarının sona ermesinin ardından yanıt değerlendirmesi gerçekleştirilir. Uzun süreli kemoterapi uygulanan hastalarda, 3 veya 4 kür sonrasında ara yanıt değerlendirmesi önerilmektedir. Başlangıçta PET/BT ile evrelendirilen hastalar için yanıt değerlendirmesinde de yine PET/BT kullanılabilir. PET incelemesi yapılırken, 5 nokta Deauville kriterlerinin uygulanması tavsiye edilir; skorun 4 veya 5 olması, tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilir.

Deauville Kriterleri (134):

Skor 1: Tutulum yok

Skor 2: Tutulum $\leq$ mediasten

Skor 3: Tutulum $>$ mediasten $\leq$ karaciğer

Skor 4: Tutulum $>$ karaciğer (orta derecede artmış)

Skor 5: Tutulum $>$ karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları

Skor X: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 23.10.2024 tarihli ve 2024/35-03 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmaya 01/01/2015 – 31/12/2023 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde DBBHL tanısı alan ve izlemde olan 92 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anındaki demografik verileri (yaş, cinsiyet, tanı tarihi), laboratuvar verileri (nötrofil sayısı (NEU), lenfosit sayısı (LYM), trombosit sayısı (PLT), hemoglobin konsantrasyonu (HGB), albümin konsantrasyonu (ALB), serum LDH seviyesi, CRP seviyesi, Bun (Kan üre azotu), kreatinin seviyesi, AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Aminotransferaz)), klinik bilgileri (patolojik özellikler, evre, ektranodal tutulum, dalak tutulumu, B semptomu varlığı, evre, IPI skoru, SSS-IPI skoru, ECOG skoru, kullanılan tedaviler, tedaviye yanıt, nüks durumu,

SSS nüksü, sağkalım durumu, PET BT verileri (SUVmax, TLG, TMTV) dosya verilerinden retrospektif taranarak kaydedildi.

Dahil olma kriterleri:

- 18 yaş üstü olma
- DBBHL tanısı almış olmak
- Hastalık takibinin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gerçekleştirilmiş olması,
- Daha önce herhangi bir solid ya da hematolojik malignite öyküsü bulunmaması,
- Tedavi öncesinde fizik muayene ve standart laboratuvar tetkikleri yapılmış olması
- Tedavi öncesinde evreleme için F-18 FDG PET/BT taraması yapılmış olması.

Dışlama Kriterleri:

- 18 yaş altı olma
- DBBHL dışında ikinci bir solid ya da hematolojik malignite varlığı
- Hastanın takiplerinin başka bir hematoloji merkezinde yapılıyor olması olarak belirlendi.

Hastaların sağkalım verileri 01.09.2024'te güncellendi. Tüm sağkalım süreleri (OS) hastalık tanısı konulduğu tarihten son takip tarihine ve ölüm tarihine kadar geçen süre olarak, tanı tarihinden hastalık progresyonuna ve ölüm tarihine kadar geçen süre ise progresyonsuz sağkalım olarak (PFS) kaydedildi.

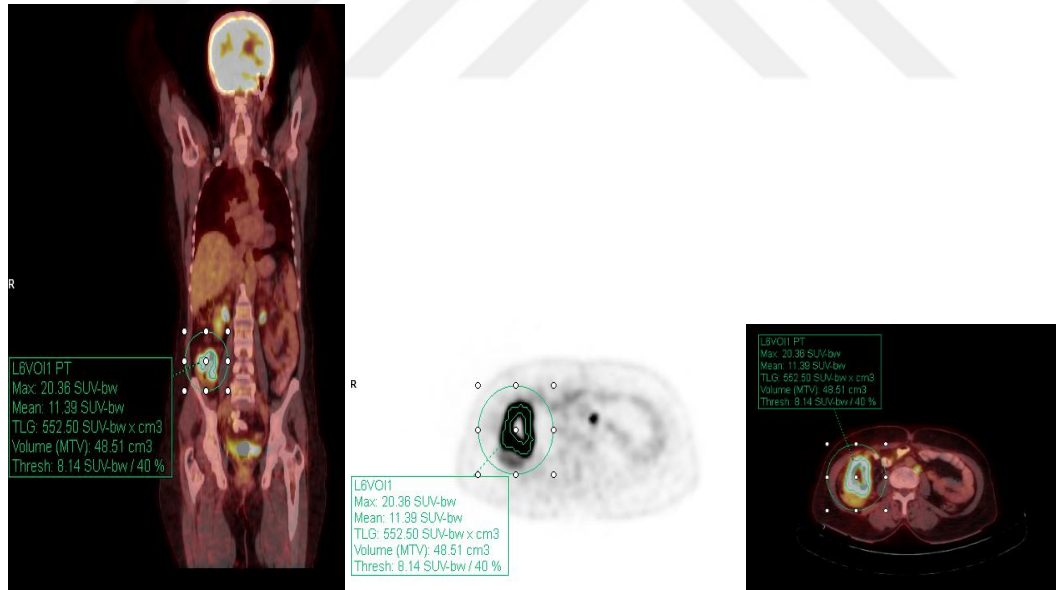
3.1 Etik Kurul Onayı

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 23.10.2024 tarihli ve 2024/35-03 numaralı kararı ile onaylanmıştır. Retrospektif olarak planlanan çalışmamız için herhangi bir bütçe talebinde bulunulmamıştır. Çalışmamız, tek merkezli yapılmıştır. Hastaların verilerinin incelenebilmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı ve Başhekimlik izinleri yazılı olarak alınmıştır.

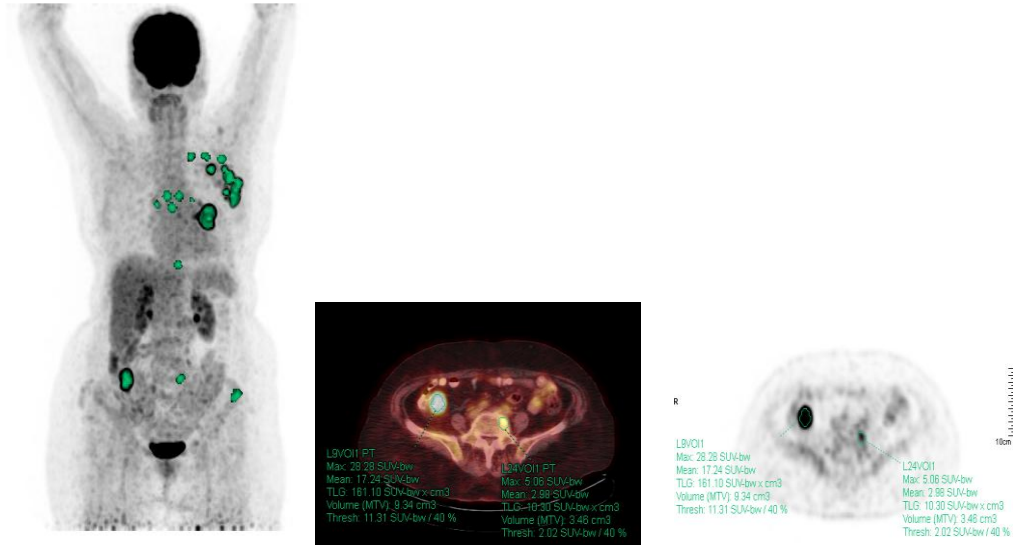
3.2 FDG PET/BT Görüntüleme Prosedürü ve Analizleri

Retrospektif olarak değerlendirilen hastaların görüntüleri Siemens Biograph mCT'de MM-Onkoloji yazılım programı kullanılarak yeniden değerlendirildi. MTV değerlerini ölçmek için %40 SUVmax cut off eşiği belirlendi ve tüm lezyonların cm^3 cinsinden tek tek MTV değerleri hesaplandı (135). Metabolik aktif tümör dokusu, izocontouring ile FDG tutulumu izlenen lezyonlara 3D çizilen ilgi alanı hacmi (volume-of-interest/VOI) içinde hesaplandı. Tüm lezyonların TLG değeri, lezyonların MTV ve SUVmean değerleri çarpılarak yazılımda otomatik olarak hesaplandı. Tüm lezyonların MTV ve TLG değerleri toplanarak Toplam Metabolik Tümör Volümü ve Toplam Lezyon Glikolizi değerleri elde edildi.

Ölçümler yapılırken alınan görüntülerden bazıları eklenmiştir. (Şekil 2)



Şekil 2: Ölçüm yapılan vaka örnekleri



Şekil 2: Ölçüm yapılan vaka örnekleri

3.3 İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics* paket programı ile analiz edildi. DBBHL tanılı hastaların tanımlayıcı özellikleri, laboratuvar gibi kategorik parametreleri sayı ve yüzde olarak verildi. Tüm veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerine bakılarak karar verildi. Normal dağılımda alınan referans değer $\pm 1,96$ arasındaydı. Yaş, sağkalım süresi, nüks olma süresi, SUVmax, hemogloblin, lenfosit, trombosit ve albümin değerlerinin normal dağıldığı, ancak, LDH, AST, ALT, Bun, kreatinin, CRP, Sedim, MTV ve TLG değerlerinin normal dağılım kurallarına uymadığı görüldü. Hastaların özellikleri, hastalık özellikleri, laboratuvar parametreleri, tedavi ve yanıtları ve prognostik indeks verilerinin karşılaştırılmasında *Ki-Kare Testi* kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için, sağkalım ve progresyonsuz sağkalım durumuna göre çeşitli sayısal parametrelerinin karşılaştırılması *Independent Sample T testi* ile incelenmiştir. Ayrıca, normal dağılım göstermeyen verilerde sağkalım ve progresyonsuz sağkalım durumuna göre çeşitli sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında *Mann Whitney U Testi* kullanıldı. Hastaların MTV ve TLG düzeylerine göre OS ve PFS tahmini için *ROC Analizi* yapıldı. DBBHL tanısı alan hastalarda çeşitli değişkenlerin OS ve PFS üzerindeki etkilerinin incelenmesinde *Kaplan-Meier Testi* kullanıldı. Gruplar arasındaki istatistiki karşılaştırmalar *Log-Rank Test* kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirildi.

4.BULGULAR

4.1 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tanılı Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Hastalığa İlişkin Özellikleri, Tanı anındaki Laboratuvar ve PET-BT Değerleri

Çalışmaya tanı ve tedavisi DEÜTF Hematoloji Bölümü'nde olan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 92 DBBHL olgusu dahil edildi. Hastaların %57,6'sı erkek (n=53), %42,4'ü (39) kadın olup E/K oranı 1,35 idi. Yaş ortalaması 58,60 ± 17,27 yıl olup, en küçük hasta 21 ve en büyük hasta 91 yaşındaydı. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 6'da incelendi.

Tablo 6: DBBHL hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

	N =92 (%)		Ortanca (Min-Max)	Ortalama (± SS)
Cinsiyet				
Erkek	53	57,6		
Kadın	39	42,4		
Yaş			62,5 (21-91)	58,60 ± 17,27
60 yaş ve altı	41	44,6		
60 yaş üzeri	51	55,4		
Histolojik alt tip	86	100		
Germinal merkez	32	37,2		
Non-germinal merkez	54	62,8		
Evre				
Evre 1	7	7,6		
Evre 2	22	23,9		
Evre 3	17	18,5		
Evre 4	46	50,0		
Evre				
Erken evre	29	31,5		
İleri evre	69	68,5		
B semptomu				
Yok	22	23,9		
Var	70	76,1		
ECOG Performans Skoru				
0	32	34,8		

1	40	43,5		
2	19	20,7		
3	1	1,1		
ECOG Performans Skoru				
<2	72	78.3		
≥2	20	21.7		
IPI skoru (Uluslararası Prognostik İndeks)				
Düşük risk	25	27,2		
Düşük orta risk	20	21,7		
Yüksek orta risk	30	32,6		
Yüksek risk	17	18,5		
Ekstranodal tutulum				
Yok	28	30,4		
Var	64	69,6		
Birden fazla ektranodal tutulum				
Yok	66	71,7		
Var	26	28,3		
SSS tutulumu				
Yok	87	94,6		
Var	5	5,4		
Dalak tutulumu				
Yok	75	81,5		
Var	17	18,5		
Kemik iliği tutulumu				
Yok	84	91,3		
Var	8	8,7		
Sağkalım durumu				
Sağ	62	67,4		
Ex	30	32,6		
Nüks durumu				

Yok	57	62,0		
Var	35	38,0		
SSS'de nüks durumu				
Yok	88	95,7		
Var	4	4,3		
OKİT (otolog kemik iliği tr)				
Yok	77	83,69		
Var	15	16,3		
Sağ kalım süresi			38 (5-124)	46,70 ± 29,93
Progresyonsuz sağkalım süresi			31 (3-124)	36,40 ± 30,03

Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri Tablo 7 de incelendi.

Tablo:7 Tanı anındaki Laboratuvar Verileri

Laboratuvar verileri	Ortalama (± SS)	Medyan(min-max)
Lenfosit (/mm3)	1,65 ± 81	1,5 (0,4-3,7)
Trombosit (/mm3)	295,7826 ± 106,6277	281,0000 (56-626)
Hemoglobin (g/dl)	12,44 ± 1,62	12,45 (7,6-15,5)
LDH (U/L)	302,38 ± 202,28	230 (117-1430)
Ast (U/L)	23,88 ± 12,53	21 (10-105)
Alt (U/L)	21,65 ± 29,89	16,5 (4-285)
Albumin (g/dl)	3,90 ± 0,48	3,95 (2,21-4,88)
Kreatinin (mg/dl)	0,89 ± 0,34	0,79 (0,45-2)
CRP (g/L)	36,38 ± 48,59	18,9 (0,30-236)
Sedimentasyon (mm/saat)	37,56 ± 31,96	30 (2-200)
N =92 (%)		
Albumin	≤3,5 g/dl	21 22,8
	>3,5 g/dl	71 77,2

LDH (U/L)	≤ 220	37	40,2
	> 220	55	59,8

Ort. $\pm$ S.S.: Ortalama $\pm$ Standart Sapma, Med.: Medyan, Min.: Minimum, Max.: Maksimum.

Histolojik alt tipler incelendiğinde, hastaların %37,2'sinin(n=32) germinal, %62,8'inin(n=54) ise non-germinal alt tip olduğu belirlenmiştir. 6 hastanın verisine ulaşılammıştı.

Olguların %50'si tanı anında (n=46) evre 4, %23,9'u (n=22) evre 2, %18,5'i (n=17) evre 3 ve %7,6'sı (n=7) evre 1'di. Olguların %68,5'inin (n=63) ileri evre, %31,5'inin (n=29) erken evre olduğu görülmüştü.

Ekstranodal tutulum varlığı incelendiğinde %69,6 (n=64)'sında tutulum olduğu, tutulum sayısı incelendiğinde %29,3'ünde (n=27) 0, %42,4'ünde (n=39) 1, %17,4'ünde (n=16) 2, %6,5'inde (n=6) 3 ve %4,3'ünde (n=4) 4 olduğu görülmüştü.

Tanı anında MSS tutulumu %5,4 (n=5), kemik iliği tutulumu %8,7 (n=8), dalak tutulumu %18,5'inde(n=17) oranında görülmüştü.

Tanı anında %76,1'inde (n= 70) B semptomlarının olduğu görülmüştü.

ECOG performans durumu değerlendirildiğinde, %34,8'i 0, %43,5'i 1, %20,7'si 2 ve yalnızca %1,1'i 3 olarak sınıflandırılmıştı. %78,3'ü(n=72) 2 altında, %21,7'si (n=20) ise 2 ve üzerinde olarak sınıflandırılmıştı.

Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skoru dağılımında ise %27,2'si düşük risk, %21,7'si düşük orta risk, %32,6'sı yüksek orta risk ve %18,5'i yüksek risk olarak belirlenmişti.

Hastaların tanı anındaki PET-BT verileri tablo 8'de incelendi. PET-BT verileri gözden geçirildiğinde SUVmax ortalaması 18,84 olarak bulunmuş, minimum değer 1,95, maksimum değer ise 42,47 olarak kaydedilmişti. MTV ve TLG değerleri de tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8: DBBHL hastalarının tanı anındaki PET-BT verileri

	Ortalama ($\pm$ SS)	Medyan(min-max)
SUVmax	18,84 $\pm$ 8,77	19,35 (1,95-42,47)
MTV	353,73 $\pm$ 424,94	199,32 (7,49-2404,74)
TLG	3399,63 $\pm$ 4171,72	2051,34 (22,33-20639,16)

Ort. $\pm$ S.S.: Ortalama $\pm$ Standart Sapma, Med.: Medyan, Min.: Minimum, Max.: Maksimum.

Hastaların tedavi süreçleri ve yanıt durumları Tablo 9’da incelendi.

Tablo 9: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tanısı Almış Hastaların Tedavi Süreçleri ve Yanıt Durumlarının İncelenmesi

<i>Tedavi süreçleri ve yanıt durumları</i>		<i>Sayı</i>	<i>%</i>
Birinci basamak tedavi	Yok	0	0,0%
	Var	92	100,0%
İkinci basamak tedavi	Yok	57	62,0%
	Var	35	38,0%
Radyoterapi alma durumu	Hayır	75	81,5%
	Evet	17	18,5%
İntratekal metotreksat (İT-MTX) profilaksisi	Almadı	79	85,9%
	Aldı	13	14,1%
İlk tedavi yanıtı	Tam remisyon	40	43,5%
	Parsiyel remisyon	47	51,1%
	Refrakter	5	5,4%
Toplamda kaç sıra tedavi aldı?			
Ortalama ($\pm$ SS)		1,61 $\pm$ 0,9	
Medyan(min-max)		1 (1-5)	

Doksan iki hastanın tümü (100%) tedavi aldı. Çalışmaya katılan 92 hastanın tedavi rejimleri incelendiğinde, birinci basamakta hastaların %89,1'inin (n=82) R-CHOP tedavisi aldığı, %4,3'ünün (n=4) R-EPOCH, %2,2'sinin (n=2) R-BENDA, %1,1'inin (n=1) R-CVP, %2,2'sinin (n=2) DA-EPOCH ve %1,1'inin (n=1) HİPER-CVAD tedavisi aldığı tespit edildi.

Olguların %38'inin 2. basamak tedavi aldığı görüldü. Bunlar arasında en çok tercih edilenler sırası ile R-BENDA (%28,6) ve R-DHAP (%25,7)'ti. Diğer tedavi seçenekleri arasında lenalidomid (%2,9), ibrutinib (%5,7), R-CVP (%5,7) ve R-ESHAP (%11,4) yer alıyordu.

Bulgulara göre, hastaların %62,0'ı (n=57) yalnızca bir sıra tedavi almışken, %23,9'u (n=22) iki sıra, %7,6'sı (n=7) üç sıra, %4,3'ü (n=4) dört sıra ve %2,2'si (n=2) beş sıra tedavi almıştı.

Olguların %18,5'inde bulky kitle bölgesine RT uygulanmıştı. İntratekal metotreksat (İT-MTX) profilaksisi açısından değerlendirildiğinde %14,1'ine İT tedavi uygulanmıştı.

İlk sıra tedavi ile %43,5'inde tam remisyon (TR), %51,1'inde parsiyel remisyon (PR) elde edilirken, %5,4'ü refrakterdi.

Hastaların %38'i (n=35) nüks olmuştu. Nüks olanlarda nüks görülme zamanı ortalama $12,35 \pm 11,60$ ay, medyan ise 9,5 (4-54) aydı. Progresyonsuz sağkalım süreleri incelendiğinde ortalama $36,40 \pm 30,03$ ay olup medyan 31 (3-124) ay olarak kaydedilmişti. Hastaların %95,7'sinde SSS nüksü yokken, %4,3'ünde nüks görülmüştü.

Nüks görülen hastaların %68,6'sına tekrar biyopsi yapılamamıştı.

Nüks olan olguların (35 hasta) %65,7 si (n=23) ex olmuştu. On beşine (%42,8) OKHT yapılmıştı. OKHT uygulanan 15 olgunun 12'si hayattaydı. OKHT yapılamayan hastalarda ortalama sağ kalım $26 \pm 8,546$ ay, yapılan hastalarda ise $51,000 \pm 27,894$ aydı.

Eylül 2024 tarihi ile sağkalım verileri güncellendiğinde, olguların %67,4'ünün (n=62) hayatta, %32,6'sının (n=30) ise yaşamını yitirdiği görüldü. Sağ kalım süresi

ortalaması $46,70 \pm 29,93$ ay olup, medyan sağkalım süresinin 38 (5-124) ay olduğu saptandı.

4.2 Klinik, Sosyodemografik Özellikler ve İlk Tedavi Yanıtının OS Üzerindeki Prognostik Etkisi

Tablo 10: Klinik, Sosyodemografik Özellikler ve İlk Tedavi Yanıtının OS Üzerindeki Prognostik Etkisi

	OS (AY) Ort $\pm$ SS	%95 GA	p değeri	Yaşayan (N=62) %	Ex (N=30) %
Cinsiyet			0,049*		
Erkek	74,97 $\pm$ 7,95	59,40-90,54			
Kadın	96,75 $\pm$ 7,24	82,56-110,94			
Yaş			0,137		
≤ 60 yaş	96,20 $\pm$ 8,22	80,08-112,32			
>60	75,12 $\pm$ 7,50	60,42-89,82			
Histolojik alt tipi			0,618		
Germinal	81,68 $\pm$ 10,30	61,49-101,86			
Non-germinal	86,73 $\pm$ 6,93	73,15-100,32			
Dalak tutulumu			0,874		
Yok					
Var	83,73 $\pm$ 6,47	71,05-96,41			
	82,82 $\pm$ 14,04	55,30-110,35			
Birden fazla EN tutulum			0,864		
Yok	82,82 $\pm$ 6,69	69,70-95,93			
Var	85,33 $\pm$ 10,20	65,34-105,32			
Evre			0,557		
Erken Evre (1-2)	80,29 $\pm$ 8,98	62,69-97,88			
İleri Evre (3-4)	83,16 $\pm$ 7,01	69,42-96,90			

SSS'de nöks					
Yok	87,30±5,96	75,61-98,99	0,000**		
Var	21,00±5,79	9,66-32,34			
Albümin düzeyi					
≤3,5 mg/dl			0,001**		
>3,5 mg/dl	57,80±11,70	34,87-80,74			
	91,78±6,38	79,27-104,29			
LDH düzeyi			0,002**		
≤220	102,70±7,13	88,72-116,68			
>220	70,55±7,83	55,21-85,90			
ECOG performans skoru			0,000**		
<2	103,60±5,35	93,12-114,8			
≥2	32,04±5,74	20,79-43,29			
IPI skoru (Uluslararası Prognostik İndeks)			0,000**		
Düşük risk	93,46±10,17	73,54-113,39			
Düşük orta risk	104,65±8,56	87,87-121,43			
Yüksek orta risk	82,53±9,20	64,51-100,56			
Yüksek risk	37,04±9,53	20,13-53,96			
SSS-IPI skoru			0,000**		
Düşük risk	93,46±10,17	73,54-113,39			
Orta risk	91,19±7,20	77,07-105,30			
Yüksek risk	41,84±8,06	26,03-57,64			
B semptomları			0,725		
Yok				16 %25,8	6 %20
Var				46 %74,2	24 %80
Ekstranodal tutulum			1,000		

Yok				9 %30	19 %30,6
Var				21 %70	43 %69,4
SSS tutulumu			0,394		
Yok				60 %96,2	27 %90
Var				2 %3,8	3 %10
Kemik iliği tutulumu			0,482		
Yok				58 %93,5	26 %86,7
Var				4 %6,5	4 %13,3
İlk tedavi yanıtı			0,027*		
Tam remisyon				31 %50	9 %30
Parsiyel remisyon				30 %48,4	17 %56,7
Refrakter				1 %1,6	4 %13,3
Yaş^t			0,003**		
Ort.±S.S.				55,00 ± 16,86	66,03 ± 15,79
Med. (Min.-Max.)				58 (21-85)	70 (22-91)
Hemoglobin^t			0,033*		
Ort.±S.S.				12,7 ± 1,65	11,93 ± 1,47
Med. (Min.-Max.)				12,75 (7,6-15,5)	11,85 (9,1-14,5)
Kreatinin^z			0,024*		
Ort.±S.S.				0,83 ± 0,30	1,02 ± 0,4
Med. (Min.-Max.)				0,77 (0,45-1,92)	0,92 (0,57- 2)

* $p<0,05$; ** $p<0,01$, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi; t: Independent Sample T Testi; z: Mann Whitney U Testi S.S.: Standart sapma, p: Log Rank (Mantel-Cox)

DBBHL tanısı ile takip edilen 92 hasta cinsiyet, yaş, histolojik alt tip, dalak tutulumu, ektranodal tutulum varlığı, birden fazla ektranodal tutulum olup olmadığı, SSS tutulumu, kemik iliği tutulumu, evre, B semptomları, ECOG performans durumu, IPI skoru, SSS-IPI skoru, ilk tedavi yanıtı ve laboratuvar verileri (albümin, LDH, kreatinin, hemoglobin) gibi faktörler göz önünde bulundurularak, OS üzerindeki prognostik etkileri açısından Tablo 10'da incelendi.

Cinsiyetin prognostik açıdan anlamlı olduğu, kadınların tahmini ortalama yaşam süresinin $96,75 \pm 7,95$ ay iken erkeklerinkinin ise $74,97 \pm 7,24$ ay olduğu görüldü ($p:0,049^*$).

Yaş kategorik olarak sınıflandırıldığında prognostik açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$). Ancak yaşayan hastaların yaş ortalamasının daha düşük olduğu görüldü. (Yaşayanlarda $55,00 \pm 16,86$ /Ex olanlarda $66,03 \pm 15,79$; $p:0,003^{**}$).

Laboratuvar verilerinden albümin, LDH, hemoglobin ve kreatinin düzeyleri prognostik açıdan anlamlıydı. Albumin düzeyi $3,5$ mg/dl ve altında olanların tahmini ortalama yaşam süresi $57,80 \pm 11,70$ ay; $3,5$ mg/dl üstünde olanların tahmini ortalama yaşam süresi ise $91,78 \pm 6,38$ aydı ($p:0,028^*$).

LDH seviyesi 220 mg/dl ve altında olanların tahmini ortalama yaşam süresi $102,70 \pm 7,13$ ay, 220 mg/dl üstünde olanların tahmini ortalama yaşam süresi $70,55 \pm 7,83$ aydı ($p: 0,002^{**}$).

Hemoglobin düzeyi açısından bakıldığında yaşayan hastalarda hemoglobin seviyesi ex olanlara göre daha yüksek, kreatinin seviyesi daha düşüktü ($p: 0,033^*$, $p: 0,024^*$).

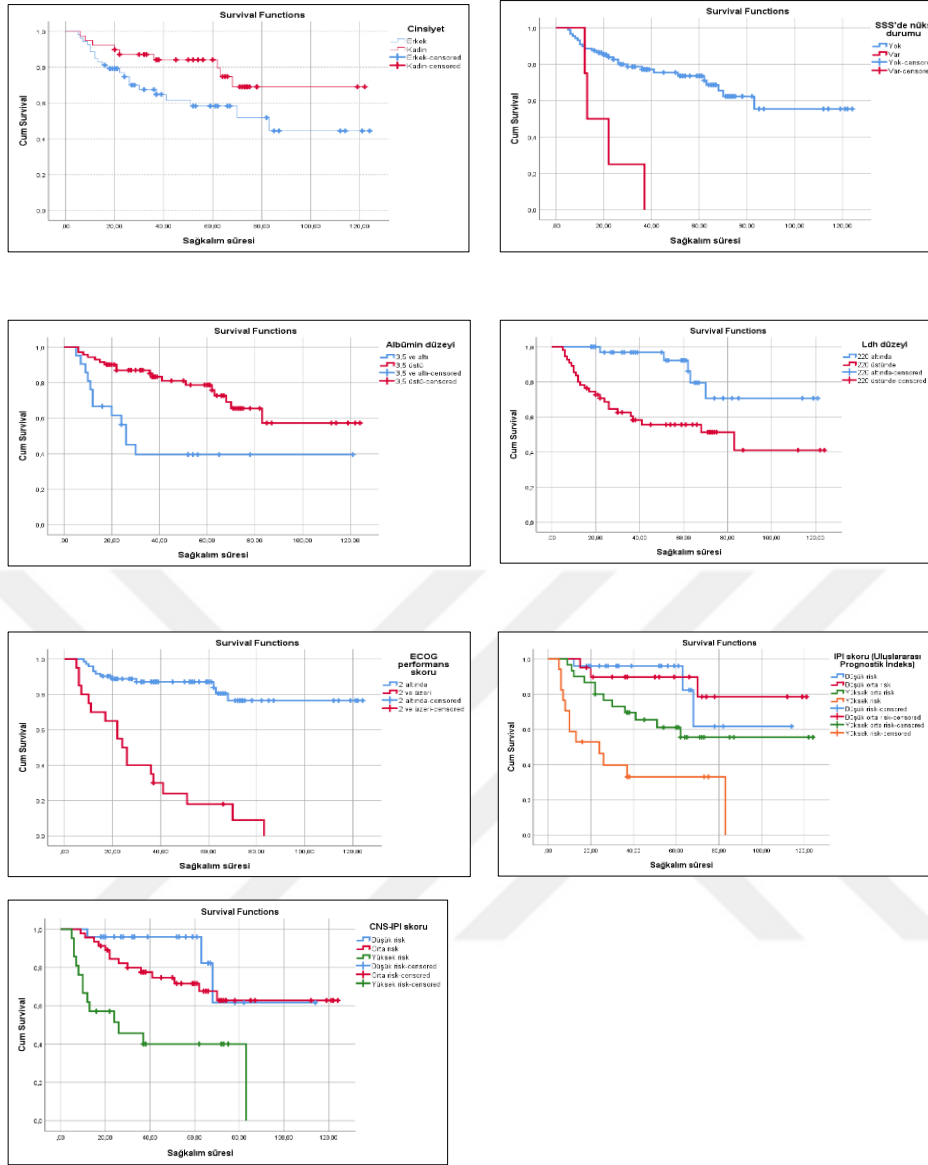
ECOG performans skoru OS üzerinde prognostik açıdan anlamlıydı. Performans skoru 2'nin altında olan hastalarda tahmini ortalama yaşam süresi $103,60 \pm 5,35$; 2 ve üzerinde olanlarda $32,04 \pm 5,74$ aydı ($p:0,000^{**}$).

IPI skoru ve SSS-IPI skoru OS üzerinde prognostik açıdan anlamlıydı. IPI skoru düşük risk grubunda olanlarda tahmini ortalama yaşam süresi $93,46 \pm 10,17$ ay; yüksek risk grubunda olanlarda $37,04 \pm 9,53$ aydı ($p: 0,000^{**}$).

SSS-IPI skoruna göre düşük risk grubu olanlarda ortalama yaşam süresi $93,46 \pm 10,17$ ay; yüksek risk grubu olanlarda ortalama yaşam süresi $26,03-57,64$ aydı ($p:0,000^{**}$).

İlk tedavi yanıtı (tam remisyon, parsiyel remisyon, refrakter) OS üzerinde prognostik açıdan anlamlıydı ($p: 0,027^*$).

DBBHL tanılı hastaların çeşitli değişkenlere göre Kaplan-Meier grafikleri Şekil 3'te incelendi.



Şekil 3: DBBHL Tanılı Hastaların Çeşitli Değişkenlere Göre Genel Sağkalm Grafikleri (Kaplan-Meier)

4.3 Klinik, Sosyodemografik Özellikler ve İlk Tedavi Yanıtının PFS Üzerindeki Prognostik Etkisi

DBBHL tanısı ile takip edilen 92 hastanın cinsiyet, yaş, histolojik alt tip, dalak tutulumu, ektranodal tutulum varlığı, birden fazla ektranodal tutulum olup olmadığı, SSS tutulumu, kemik iliği tutulumu, evre, B semptomları, ECOG performans durumu, IPI skoru, SSS-IPI skoru, ilk tedavi yanıtı ve laboratuvar verileri (albümin, LDH, kreatinin, hemoglobin)'nin PFS üzerindeki prognostik etkileri Tablo 11'de incelendi.

Tablo 11: Klinik, Sosyodemografik Özellikler ve İlk Tedavi Yanıtının PFS Üzerindeki Prognostik Etkisi

	PFS (AY) Ort ± SS	%95 GA	p değeri	Progrese değil (n=57) %	Progrese (n=35) %
Cinsiyet			0,063		
Erkek	66,92±8,46	50,33-83,51			
Kadın	89,54±8,26	73,35-105,74			
Yaş			0,907		
≤60 yaş	81,76±8,69	64,72-98,79			
>60	74,02±7,68	58,97-89,08			
Histolojik alt tipi			0,348		
Germinal	76,36±10,16	56,44-96,28			
Non-germinal	83,18±7,37	68,73-97,62			
Birden fazla ekstranodal tutulum			0,441		
Yok	78,75±6,72	65,59-91,92			
Var	70,80±11,18	48,89-92,71			
Evre			0,442		
Erken Evre (1-2)	77,23±9,40	58,81-95,65			
İleri Evre (3-4)	76,26±7,32	61,92-90,61			
SSS'de nüks			0,004**		
Yok	81,66±6,07	69,78-93,55			
Var	11,25±2,78	5,80-16,70			
Albümin düzeyi			0,028*		
≤3,5 mg/dl	39,22±7,90	23,74-54,70			
>3,5 mg/dl	83,96±6,60	71,02-96,89			
LDH düzeyi			0,003**		
≤220	93,88±7,75	78,69-109,08			
>220	64,27±8,01	48,57-79,97			
ECOG performans skoru			0,000**		
<2	91,52±6,17	79,43-103,61			

≥ 2	19,46 $\pm$ 4,78	10,10-28,82			
IPI skoru (Uluslararası Prognostik İndeks)			0,035*		
Düşük risk	92,96 $\pm$ 8,42	76,46-109,46			
Düşük orta risk	79,10 $\pm$ 12,07	55,45-102,76			
Yüksek orta risk	71,82 $\pm$ 10,20	51,84-91,81			
Yüksek risk	31,31 $\pm$ 8,69	14,28-48,34			
SSS-IPI skoru			0,05*		
Düşük risk	92,96 $\pm$ 8,42	76,46-109,46			
Orta risk	79,48 $\pm$ 8,19	63,43-95,53			
Yüksek risk	31,76 $\pm$ 7,40	17,26-46,25			
B semptomları			1,000		
Yok				14 %24,6	8 %22,9
Var				43 %75,4	27 %77,1
Dalak tutulumu			0,986		
Yok				47 %82,5	28 %80
Var				10 %17,5	7 %20
Ekstranodal tutulum			0,943		
Yok				18 %31,6	10 %28,6
Var				39 %68,4	25 %71,4
SSS tutulumu			0,571		
Yok				55 %96,5	32 %91,4
Var				2 %3,5	3 %8,6
Kemik iliği tutulumu			0,267		
Yok				54 %94,7	30 %85,7
Var				3 %5,3	5 %14,3
İlk tedavi yanıtı			0,006**		
Tam remisyon				29 %50,9	11 %31,4

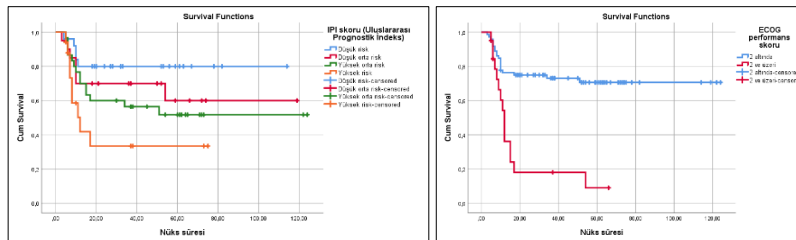
Parsiyet remisyon				28 %49,1	19 %54,3
Refrakter				0 %0,0	5 %14,3
Yaş^t			0,683		
Ort.±S.S.				58,02±15,38 61	59,54±20,10 69
Med. (Min.-Max.)				(22-89)	(21-91)
Hemoglobin^t			0,015*		
Ort.±S.S.				12,77 ± 1,56	11,93 ± 1,62 11,8
Med. (Min.-Max.)				12,9 (7,6- 15,5)	(9- 15,4)
Kreatinin^z			0,031*		
Ort.±S.S.				0,85 ± 0,33 0,75	0,97 ± 0,36 0,9
Med. (Min.-Max.)				(0,53- 2)	(0,45- 1,92)

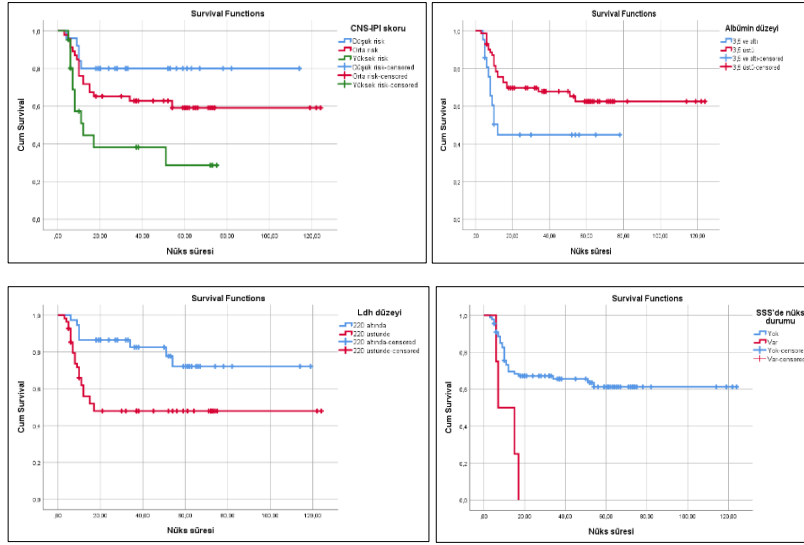
*p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi; t: Independent Sample T Testi; z: Mann Whitney U Testi S.S.: Standart sapma, p: Log Rank (Mantel-Cox)

IPI skorunun ve SSS-IPI skorunun prognostik etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,035*, p: 0,05*). Yüksek risk grubunda olanlarda progresyonsuz sağkalım süresi daha kısaydı.

İlk tedaviye verilen yanıt değerlendirildiğinde progresyon olan hastalarda tam remisyon oranının daha düşüktü (0,006**).

DBBHL tanılı hastaların çeşitli değişkenlere göre Kaplan-Meier grafikleri Şekil 4'te incelendi.

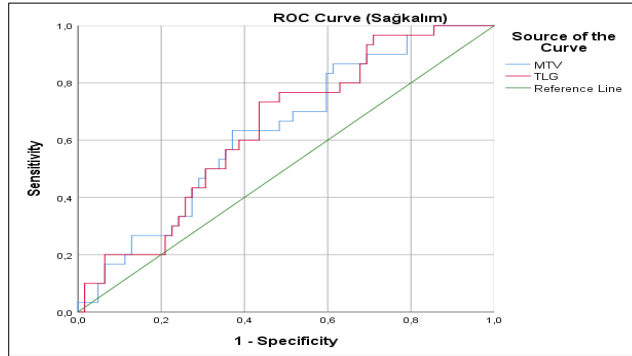




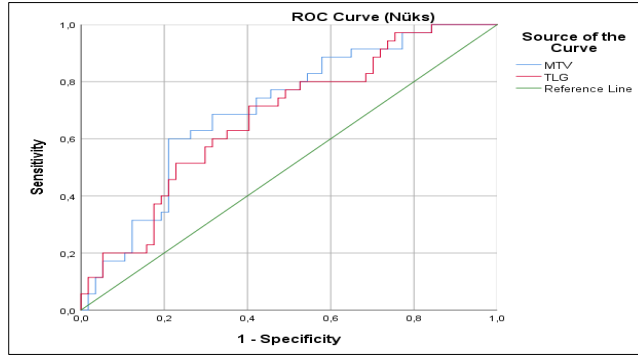
Şekil 4: DBBHL Tanılı Hastaların Çeşitli Değişkenlere Göre Progresyonsuz Sağkalım Grafikleri (Kaplan-Meier)

4.4 MTV ve TLG düzeylerinin OS ve PFS üzerindeki prognostik etkisinin incelenmesi, ROC analizi

Hastaların MTV ve TLG düzeylerinin tüm sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerindeki prognostik etkisi için eşik değerleri belirlenmesindeki ROC analizi sonuçları Tablo 12, Şekil 5 ve Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 5.MTV ve TLG Düzeylerinin OS üzerinde etkili eşik değeri belirlenmesinde Roc Analizi sonuçları



Şekil 6. MTV ve TLG Düzeylerinin PFS üzerinde etkili eşik değeri belirlenmesinde Roc Analizi sonuçları

Tablo 12: Hastaların MTV ve TLG Düzeylerine Göre OS ve PFS Tahmini İçin ROC Analizi Sonuçları

Test değişkenleri	Area*	Std. hata	P	Kesme değeri	Sensitivite (Duyarlılık) (%)	Spesifite (Özgüllük) (%)	Güven aralığı (95)	
							En Düşük	En Yüksek
MTV ¹	,632	,060	,041*	110,05	%80	%60	,515	,748
TLG ¹	,640	,059	,030*	734,50	%80	%37,1	,525	,755
MTV ²	,704	,055	,001**	120,85	%80	%53	,597	,812
TLG ²	,674	,057	,005**	1184,5	%80	%53	,563	,785

*Area Under The Curve (AUC): Eğri altında kalan alan, 1 ile ifade edilen değişkenler Sağkalım (OS) olasılığını, 2 ile ifade edilen değişkenler ise nüks olma olasılığı (PFS) tahmin etmede kullanılmıştır.

Bu çalışmada ROC eğrisinin altında kalan alanın büyüklüğü hastaların sağkalım ve PFS tahmin edilmesinde istatistiksel olarak önem arz etmektedir. Bu kapsamda hastaların OS ve PFS olasılığını tahmin etmede MTV ve TLG değerlerinin etkisinin anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,05$). Bu çalışmada hastaların OS tahmin etmede MTV ve TLG değerlerinin zayıf, PFS tahmininde ise MTV değerlerinin etkisi orta ve TLG değerlerinin etkisi ise zayıftı.

4.5 PET-BT verilerinin OS ve PFS üzerindeki prognostik etkisi

PET-BT verilerinin OS üzerindeki prognostik etkisi Tablo 13'te verildi.

Tablo 13: PET-BT verilerinin OS üzerindeki prognostik etkisi

PET-BT verileri	OS (AY) Ort ± SS	%95 GA	p değeri	Yaşayan (N=62)	Ex (N=30)
TLG düzeyi ≤734,5 >734,5	96,77 ± 8,71 76,33± 7,38	79,70-113,84	0,110		
MTV düzeyi ≤110,5 >110,5	98,64 ±8,06 74,81±7,53	82,84-114,44 60,05-89,58	0,050*		
SUVmax ^t Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)			0,048*	17,59 ± 9,14 17,91 (1,95- 42,47)	21,43 ± 7,45 21,89 (3,88 - 34,97)
MTV ^z Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)			0,041*	307,6 ± 379,18 173,22 (7,49- 1795,39)	449,06 ± 500,26 285,15 (23 - 2404,74)
TLG ^z Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)			0,030*	2890,42 ±3774,07 1286,42 (22,33 - 20639,16)	4451,99 ±4790,57 3164,61 (92,51 - 18517,32)

*p<0,05; **p<0,01, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi; t: Independent Sample T Testi; z: Mann Whitney U Testi

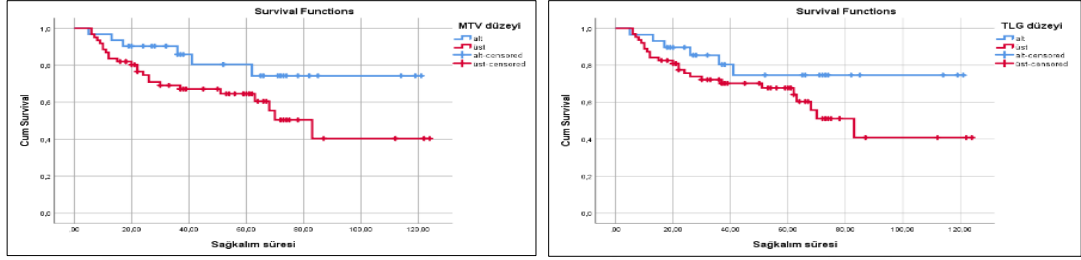
S.S.: Standart sapma, p: Log Rank (Mantel-Cox)

Tanı anı PET-BT verileri incelendiğinde MTV, SUVmax ve TLG ortalama değerlerinin OS üzerinde prognostik etkisi mevcuttu (p:0,041, p:0,048, p:0,030).

Ancak OS için ROC analizi ile eşik değerler belirlendiğinde, TLG 734,5 düzeyi OS'yi etkilemedi (p>0,05).

MTV 110,5 cm³ düzeyinin OS üzerindeki etkisi istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı ($\leq 110,5 \text{ cm}^3$ x $>110,5 \text{ cm}^3$: $98,64 \pm 8,06 \text{ ay}$ x $74,81 \pm 7,53 \text{ ay}$; p değeri: 0,050*).

DBBHL tanılı hastalarda PET-BT verilerine göre Kaplan-Meier grafikleri Şekil 7’de dir.



Şekil 7: DBBHL Tanılı Hastalarda PET-BT Verilerine Göre Genel Sağkalım Grafikleri (Kaplan-Meier)

PET-BT verilerinin PFS üzerindeki prognostik etkisi Tablo 14’te verildi

Tablo 14: PET-BT verilerinin PFS üzerindeki prognostik etkisi

PET-BT verileri	PFS (AY) Ort ± SS	%95 GA	p değeri	Nüks yok (n=57)	Nüks var (n=35)
TLG düzeyi			0,005**		
≤1184,5	95,56±7,87	80,14-110,98			
>1184,5	66,18±7,74	51,01-81,34			
MTV düzeyi			0,011*		
≤120,85	93,36±8,47	76,76-109,97			
>120,85	68,07±7,61	53,15-82,99			
SUVmax^t					
Ort.±S.S.			0,253	18,02 ± 8,92	20,18 ± 8,48
Med. (Min.-Max.)				19,18 (1,95 - 42,47)	20,31 (3,88 - 33,79)

MTV ^z <i>Ort.±S.S.</i> <i>Med. (Min.-Max.)</i>			0,001**	278,29 ± 408,44 126,34 (7,49 - 2404,74)	476,59 ± 428,32 336,58 (23 - 1795,39)
TLG ^z <i>Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)</i>			0,005**	2578,4 ± 3429,06 1273,54 (22,33 - 18309,52)	4737,07 ± 4923,46 3953,29 (92,51 - 20639,16)

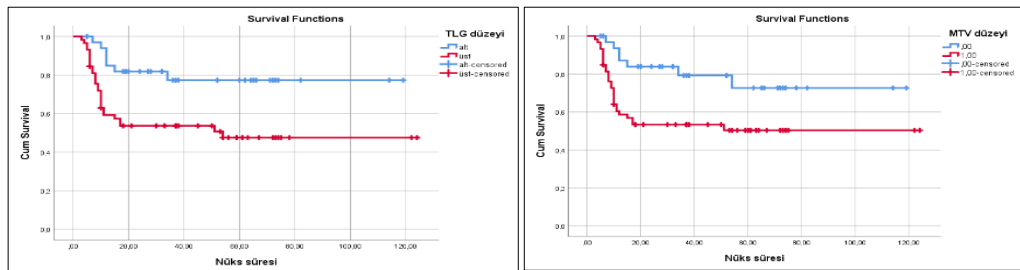
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi; t: Independent Sample T Testi; z: Mann Whitney U Testi S.S.: Standart sapma, p: Log Rank (Mantel-Cox)

Tanı anı PET-BT verileri incelendiğinde MTV ve TLG ortalama değerlerinin PFS üzerinde prognostik etkisi mevcuttu ($p:0,001$, $p:0,05$).

PFS için ROC analizi ile eşik değerler belirlendiğinde, TLG 1184,5 düzeyinin PFS üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. ($\leq 1184,5$ x $> 1184,5$: $95,56 \pm 7,87$ ay x $66,18 \pm 7,74$ ay; $p:0,005^{**}$)

MTV $120,85 \text{ cm}^3$ düzeyinin PFS üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. ($\leq 120,85 \text{ cm}^3$ x $> 120,5 \text{ cm}^3$: $93,36 \pm 8,47$ ay x $66,18 \pm 7,74$ ay; $p: 0,011^*$)

DBBHL tanılı hastalarda PET-BT verilerine göre Kaplan-Meier grafikleri Şekil 8'dedir.



Şekil 8: DBBHL Tanılı Hastalarda PET-BT Verilerine Göre Progresyonsuz Sağkalım Grafikleri (Kaplan-Meier)

5.TARTIŞMA

DBBHL en sık görülen NHL alt tipi olup R temelli kemoterapiler ile %50-60 kür elde edilebilmektedir. Nüksler sıklıkla ilk 2 yılda görülmekte olup, daha yoğun tedavi gerektirmektedir. Kür oranlarını arttırabilmek için nüks olma ihtimali yüksek hastaları seçebilmek, hastalık gidişatı hakkında daha net verilere sahip olabilmek için pek çok prognostik belirteçler araştırılmıştır. IPI bunlar arasında özellikle R öncesi DBBHL olgularının prognozunu tahminde önemli bir klinik parametre olmakla birlikte, yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle moleküler, immünhistikimyasal, biyokimyasal yeni faktörler araştırılmaya başlanmıştır (136).

DBBHL tanılı olguların evrelendirilmesinde en yararlı yöntem olan FDG PET/BT tedavi esnasında veya bitiminde hastalığın tedaviye verdiği yanıtı tespit etmede, tedavi sonrası rezidü kitlelerdeki canlı tümör odaklarının ortaya konmasında, tümörün biyolojik agresifliğinin ve prognoz tahmin edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Ayrıca FDG PET/BT parametrelerinin prognostik değerine dair artan kanıtlar olmasıyla SUVmax tümördeki en yüksek metabolizmayı temsil etmesi ve kısmen kolaylık, yüksek tekrarlanabilirlik özelliği nedeniyle en çok çalışılan parametre olmuştur (137).

SUV max, ilgilenilen tek bir voksele bağlı olması nedeniyle, nekroz veya fibrozis barındıran ve heterojen FDG dağılımı gösteren tümörlerde doku heterojenitesinden ve görüntü gürültüsünden önemli ölçüde etkilenebilir. Yazılım destekli otomatik yöntemlerin son yıllarda gelişmesi ile birlikte F-18 FDG PET/BT'den elde olunan metabolik tümör yükünün değerlendirilmesine olanak tanıyan metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi volümetrik parametreler giderek daha fazla tanınmaktadır. MTV, tümör kitlesindeki canlı dokunun bir ölçüsüdür ve tümör yükünü anatomik görüntülemekten daha iyi tahmin edebildiği iddia edilmektedir. TLG ise SUV mean ve MTV parametrelerinin çarpımı ile elde edilen parametredir. Metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi tümör yükünü ölçmek için kullanılan kantitatif metabolik prognostik parametreler, hastaların klinik verileriyle birlikte kullanıldığında daha iyi bir değerlendirme sağlayıp, kişiselleştirilmiş tedaviye yol gösterebilir. MTV'nin yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalarla, örneğin malign plevral mezotelyoma, küçük

hücreli akciğer kanseri gibi bazı tümörlerde prognostik değeri gösterilmiştir (138,139). Ancak DBBHL'da prognoza katkısının değerlendirildiği çalışmalar sürmektedir (140,141). Bu çalışmada da klinik veriler ile PET-BT verilerinin prognostik etkileri incelenmiştir.

Avrupa'da 19 ülkeden 47 merkezin katıldığı EURO-CARE-4 (European Cancer Registry) çalışmasının 2007 yılındaki verilerine göre NHL tanılı hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %53,6 olarak bildirilmiştir (142). DBBHL spesifik olarak bakılan çalışmalarda Ho ve arkadaşları 5 yıllık GS %71.4, Porrata ve arkadaşları 3 yıllık genel sağkalım %67.9 görülmüştür ve sonuçlar birbirine yakındır (143,144). Bizim çalışmamızda 5 yıllık genel sağkalım literatürle uyumlu şekilde %67,6 saptanmıştır. Literatür incelendiğinde standart tedavide rituksimab kullanılmasıyla yaşam sürelerinde uzama olsa da nüks veya dirençli olgularda ilerleme görülmeden yaşam süresinin %30-35 oranında olduğu görülmüştür (145). Verilerimiz literatür ile uyumlu bulunmuştur.

DBBHL sıklıkla erkeklerde görülmektedir (34). Çalışmamızda da E/K oranı 1.3 olup literatür ile uyumlu bulundu. Cinsiyetin prognoz üzerindeki etkisine ilişkin literatürde farklı veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda erkek cinsiyetin PFS ve OS'yi olumsuz etkilediği gösterilirken (39,146); Fernandes ve arkadaşlarının çalışmasında erkek ve kadın cinsiyet arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (147). Çalışmamızda da kadın hastaların ortalama OS'si 96,75 ay iken erkeklerde bu süre 74,97 aydır ($p<0.05$). PFS açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

DBBHL tanı yaşı genellikle 60'lı yaşlar olup çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması $58,60 \pm 17,27$ yıl ile literatürle uyumludur. Yaş ve cinsiyet dağılımı Shagera ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerdir (148). Çalışmaların bazılarında yaşın prognozu belirleyen en önemli parametrelerden biri olduğu ve 60 yaş üstündeki hastaların sağ kalım süresinin daha kısa olduğu görülmüşken (14,15,149,150) ; bazı çalışmalarda yaş ile sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (151–155). Çalışmamızda da ileri yaş olguların sağkalımının daha düşük olduğu görülmüş olmakla birlikte, 60 yaş altı ve üstü şeklinde gruplandırma

yapıldığında anlamlı sonuç elde edilememiştir. IPI'nin bir alt faktörü olan gruplandırmada anlamlı çıkmaması, hasta sayısının azalığına bağlandı.

cDNA microarray kullanılarak DBBHL prognostik 3 gruba ayrılmıştır. Ancak bu tetkik oldukça pahalı olup immün histokimyasal olarak karşılığı araştırılmış, Hans ve arkadaşlarının çalışmasında GM, non-GM olarak sınıflandırılmıştır. Literatürde retrospektif çalışmalarda bu ayrımın OS ve PFS üzerindeki etkisi çelişkilidir. Moskowitz ve arkadaşlarının yaptığı 88 DBBHL hastasının incelendiği verilerle verilerimiz oransal olarak benzerdir (156). Prognoz açısından bakıldığında Lu ve arkadaşlarının yapmış oldukları 306 vakalık bir çalışmada germinal tip DBBHL hastalarının non-germinal tip olanlara göre daha iyi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma sahip olduğu belirtilmiştir (157). Castillo ve arkadaşlarının retrospektif yaptıkları çalışmada non germinal tip olanlar germinal tipe göre daha kötü sağkalım özelliği göstermiş, ancak çok değişkenli sağkalım analizlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (29) . Bizim çalışmamızda da germinal ve non-germinal tip hastalar arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Günümüzde hala İHK olarak bu ayrımın prognostik değeri tartışmalı olup ek veriler ile güçlendirilmelidir.

Tanı anındaki en sık bulgu extranodal tutulum olup (%69,6) literatür incelendiğinde %40 olguda ektranodal tutulum olduğu görülmüştür (48,49). Hastalarımızın seçiminde verileri yetersiz olanlar dışlandığı için bu popülasyon yoğunlaşmış olabilir. Colomo ve arkadaşlarının (149) 128 vakalık çalışmasında, ektranodal tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre genel sağkalım süresinin daha kısa olduğu saptandı. Tersine literatürdeki bazı çalışmalarda ektranodal tutulum ile sağkalım arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterildi (151,152,158,159). Bizim çalışmamızda da literatürdeki birçok çalışmaya benzer şekilde ektranodal tutulum ile sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

DBBHL sıklıkla ileri evrede prezente olmaktadır. Olgularımızın erken ve ileri evre dağılımı incelendiğinde, hastaların %68,5'inin ileri evre olduğu görülmüştür. Shagera ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışma ile oranlar benzer bulunmuştur (148). Yapılan birçok çalışmada ileri evre hastalık ile sağkalım arasında ters ilişki saptanmıştır (149,154,155). Diğer taraftan Engelhard ve arkadaşlarının (160) yaptığı

çalışmada ise evre ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda OS ve PFS ile evre arasında anlamlı ilişkili gösterilememiştir. Hasta sayımızın yetersiz olmasına bağlanmıştır.

Bulgularımız incelendiğinde ECOG performans skoru değerlendirmesinde, hastaların %78,3'ü 2 altında, %21,7'si ise 2 ve üzerindedir. Prognostik faktörlerden biri olan ECOG skoru aynı zamanda tedavi tolerasyonu ve tedavi yanıtını gösteren bir faktördür. Peng ve arkadaşlarının (161) prognostik faktörlerin belirlenmesi ile ilgili yaptığı çalışmada, ECOG skoru yüksek olan hastaların genel sağkalımlarının daha kötü olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda da genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından ECOG performans skoru arasında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,05$). ECOG performans skoru 2'nin altında olan hastalarda yaşam süresi ortalaması 103,60 ay iken, 2 ve üzeri olanlarda yaşam süresi ortalaması 32,04 aya düşmektedir. Bunun sebebi; performansı kötü olan hastalara yeterli tedavi dozundan kemoterapi rejimi verilememesi, komorbid hastalıkların eşlik etmesi olabilir.

DBBHL'da IPI yaygın olarak kullanılan prognostik klinik bir belirteçtir. Yapılan çalışmalarla IPI skorlamasının iyi bir prognostik faktör olmasına rağmen tedavi planı ve yeni ajanlara cevabı öngörme konusunda katkı sağlayamadığı düşünülmektedir (162). Uzurov ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, IPI skoru düşük risk ile yüksek risk grupları arasında sağkalım açısından anlamlı bir ilişki saptanmakla birlikte, yüksek IPI skoru olan hastalarda verilecek tedavi tipinin sağkalıma ciddi bir etkisinin olmadığı gösterildi (136). Bizim çalışmamızda OS ve PFS ile IPI skoru arasında anlamlı farklılıklar görüldü ($p<0,05$). Ortalama yaşam süresi IPI skoru düşük riskli hastalar için 93,46 ay; orta riskli olanlarda 82,53 ay, yüksek riskli olanlarda ise 37,04 aydır. Özellikle nüks olan hastalarda, IPI skoru yüksekti. Verilerimiz literatür ile uyumluydu.

SSS-IPI OS ve PFS'yi etkileyen bir parametre olup, buna dayanarak SSS profilaksisi önerilmiştir. Çalışmamızda SSS-IPI skoruna göre düşük riskli hastalar, yüksek riskli olanlardan daha uzun PFS'e sahip olduğu bulundu. Literatüre bakıldığında Kansara ve arkadaşlarının 1597 DBBHL hastasıyla yaptıkları bir çalışmada yüksek SSS-IPI skoru olanların erken nüks olma riski, düşük ve orta risklilere göre daha fazla saptanmıştır (163). Yine Armenta ve arkadaşlarının 2021

yılında Meksika’da 697 hasta ile yaptıkları retrospektif ve tek merkezli bir çalışmada da yüksek risk SSS-IPI’ye sahip hastalarda nüks olma ve ölüm riski düşük risklilere göre daha fazla tespit edilmiştir (164) .Bunun sebebi ise, SSS-IPI skorunun puanlama sisteminde yine bir prognostik faktör olan IPI skorunun ve adrenal/renal tutulumunun olmasıdır.

İleri evre de novo DBBHL hastalarının %50'den fazlası rituksimab ile kombine edilmiş R-CHOP tedavisi alır. Ancak, olumsuz prognostik faktörlerin sayısına bağlı olarak, bu hastaların %20 ila %50'si R-CHOP tedavisine dirençli olmakta veya nüks etmektedir. İlk tedavi sırasında veya hemen sonrasında yanıt alınamayan hastaların sadece %30-40'ı bir kurtarma kemoterapisine yanıt verip daha sonra otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) ile konsolidasyona girebilmektedir. Ancak OKİT sonrası da hastaların yaklaşık %50'si nüks eder. Kurtarma tedavisi sonrası tam yanıtı olan hastalar nakil olduktan sonra daha fazla ortanca sağkalım sağlanmıştır (165). Çalışmamızda da hastaların %89,1'inin R-CHOP tedavisi aldığı, %38,04 ünde nüks geliştiği literatürle uyumlu olarak görülmüştür. Nüks olan olguların %42,8'ine OKİT yapılmıştır. OKİT sağkalımı uzatmıştır (yapılmayanlarda: $26 \pm 8,546$ ay, yapılanlarda: $51,000 \pm 27,894$ ay).

Literatür incelendiğinde LDH düzeyi arttıkça sağkalımın azaldığına birçok çalışmada değinilmiştir (166,167). Liu ve arkadaşlarının 2020 yılında kutanöz lenfomalı hastalarla yaptıkları retrospektif bir çalışmada yüksek LDH düzeyi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (167). Peyrade ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada albümin değeri $<3,5$ mg/dl olan hastaların genel sağkalımı daha düşük saptanmıştır (75).

Çalışmamızda literatürle benzer olarak OS ve PFS açısından albümin ve ldh düzeyi açısından istatistiki açıdan anlamlı fark bulunmuş olup albümin düzeyi düşük, ldh düzeyi yüksek olan hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı daha düşük saptanmıştır ($p < 0,05$).

Jackson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada $Hb < 10,5$ g/dl olan hastaların genel sağkalımının düşük olduğu gözlenmiştir (168). Abrisqueta ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada da $Hb < 10$ g/dl olan hastaların daha kötü genel sağkalımı olduğu ileri sürülmüştür (166).Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak

hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) OS ve PFS'si kısa olan hastalarda hemoglobin düzeyi daha düşük saptanmıştır.

PET-BT'nin volümetrik verileri pek çok kanser türünde çalışılmıştır (112,113,118-120). DBBHL'da prognostik katkısına dair veriler sınırlıdır. Ölçümlerde çalışmalar arası farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin diffüz dalak tutulumunun Total MTV ölçümüne dahil edilmesi konusunda çalışmalar arası farklılıklar bulunmaktadır. Vercellino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada R-CHOP tedavisine yanıt veren olguların verilerinin değerlendirildiği, diffüz dalak tutulumu olan hastaların dahil edilmediği görülmektedir (169). Bizim çalışmamıza da dalak tutulumu olan hastalar alınmış ancak diffüz dalak tutulumu olan olgular dahil edilmemiştir. Diffüz dalak tutulumunun bağışıklık tepkisinden mi tümör tutulumundan mı kaynaklandığını F-18 FDG PET/BT'den belirlemek bazen güç olabilmektedir. Rebaud ve arkadaşlarına ait çalışmada; dalak tutulumu hariç tutulanlarda Total MTV ölçümünün genel ve progresyonsuz sağkalımının öngörücüsü olmaya devam etmekte olduğunu ama bu dışlamanın optimal kesim noktasını etkilediği belirtilmiştir (170). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde MTV için 16.1, 220, 550, 600 cm³ gibi farklı eşik değerler belirlendiği görülmektedir (141,169,171,172). Bu çalışmalardaki uyumsuzluğun temelinde TMTV ölçümünün bir standardının olmaması, değişik yöntemlerle, farklı nitelikteki hasta gruplarında değerlendirmelerin yapılıyor olması vardır. Bu nedenle çalışmalar arasında bir homojenlik bulunmamakta ve farklı bulgular elde edilebilmektedir. Ilyas ve arkadaşlarının DBBHL'da TMTV ölçüm tekniklerini [SUV 2,5 sabit eşik değeri, SUVmax'ın %41'i ve karaciğerden SUVmean ölçümü (PERCIST)] ve farklı programları (PETTRA ve HERMES) değerlendirdiği makalesinde PETTRA 2.5, HERMES 2.5, HERMES PERCIST ve HERMES %41 ile aynı hasta grubunda yapılan ölçümlerde ortalama TMTV değerlerinin sırası ile 990, 989, 1057 ve 255 cm³ bulunduğuna saptanmıştır (128).

Lenfoma hastalarında; SUV tabanlı farklı eşikler ve yazılım araçları (Beth Israel eklentisi (BI) ve LIFEx) ölçümlerindeki TMTV sonuçlarının tekrarlanabilirliğini değerlendirmeyi hedefleyen bir çalışmada; eşik SUV 2,5 kullanılarak elde edilen TMTV sonuçlarının, en tekrarlanabilir ve sağlam parametre olduğu belirlenmiştir (131).

Yeni tanı konmuş Hodgkin lenfomalı geniş bir hasta serisinde farklı SUV eşikleme yöntemleri kullanarak TMTV hesaplama platformları (Fiji, LIFEx ve Accurate) arasında uyumluluk ve tekrarlanabilirliğin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise en iyi tekrarlanabilirlik, SUV 4 ve SUV 2.5 olmak üzere sabit eşikler kullanılarak elde edildiği gösterilmiştir (173).

Tüm bu sonuçlara göre farklı programlar ve farklı eşik belirleme yöntemleri ile alınan sonuçlar arasında uyumsuzluk vardır. DBBHL'da TMTV değerinin ölçmede kullanılan programa ve yönteme göre bu kadar değişkenlik göstermesi, TMTV'nin bu hastalıkta prognostik bir faktör olarak kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte yine LIFEx program kullanılarak yapılan lenfoma dışı malignitelerde TMTV değerlendirmesinde ise SUVmax eşik değerinin %41'i hesaplanması ile prognoz açısından anlamlı ve güvenilir sonuçlar elde edilmiştir (174,175).

TLG için Zhou ve arkadaşlarının, R-CHOP ile tedavi edilen ve medyan 30 ay takip edilen yeni tanı konmuş DLBCL hastalarından oluşan bir popülasyonda yaptığı çalışmada TLG'nin tek bağımsız belirleyici olduğunu bildirmiştir (176).

Wai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TLG 245 değeri relaps/refrakter lenfomayı ayırt etmede yararlı bulunmuştur (177).

Literatür incelendiğinde Zhou ve arkadaşları yüksek düzey MTV ve TLG düzeylerinin anlamlı olarak zayıf PFS ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (176).

Tedavi öncesi tanı anındaki tüm vücut tümör volümü yükü göstergesi olan metabolik tümör parametrelerinin 35 hastanın sağkalım ve prognozuna ilişkisini inceleyen Gallamini ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmayla da bazal MTV ve TLG düzeyleri DBBHL' da progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak görürken, SUVmax'ı etkileyen bir faktör olarak görmemiştir (178).

Shagera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kantitatif volümetrik bir metabolik parametre olan MTV'nin IPI'ye ek olarak hem genel progresyonsuz hayatta kalma süresini hem de sağkalım süresi için bağımsız bir prediktif değeri olduğu bulunmuştur (148).

Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde; Kostakoglu ve arkadaşlarının yaptığı 1305 hastaya içeren çalışmada SUV ≥ 1.5 alınarak, Roc analizi ile

progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için MTV için 366 cm³ eşik değer belirlenmiş olup PFS VE OS için anlamlı bulunmuştur(179).

Schmitz ve arkadaşlarının yaptığı 510 hastayı içeren çalışmada SUVmax'ın %41'i alınarak Roc analizi ile MTV için 328 cm³ eşik değer belirlenmiş olup yüksek MTV ve düşük/kötü ara PET yanıtı, daha kötü PFS ve OS ile ilişkili olarak bulunmuştur (180).

Vercellino ve arkadaşlarının yaptığı 301 hastayı içeren çalışmada SUVmax'ın %41'i alınarak X-Tile programı ile MTV PFS VE OS için 220 cm³ eşik değer belirlenmiş, yüksek MTV ve kötü performans durumu (PS), daha kötü PFS ve OS ile ilişkili olarak bulunmuştur (169).

Cottreau ve arkadaşlarının yaptığı 95 hastalık bir çalışmada SUVmax'ın %41'i alınarak Roc analizi ile PFS için MTV için 394 cm³ ve OS için 468 cm³ eşik değer belirlenmiş olup yüksek MTV ve düşük/kötü ara PET yanıtı, daha kötü PFS ve OS ile ilişkili olarak bulunmuştur (181).

Delaby ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SUVmax'ın %41'i alınarak Roc analizi ile PFS için MTV için 147 cm³ eşik değer belirlenmiş olup MTV, ECOG ve tümör hacmi ayarlamalarını içeren çok değişkenli analizde PFS ile ilişkili bulunmuştur (182).

Bu çalışmada Siemens Biograph mCT MM-Onkoloji yazılım programı kullanılarak MTV değerlerini ölçmek için %41 SUVmax cut off eşik değerine göre tüm lezyonların cm³ cinsinden tek tek MTV değerleri hesaplandı. Tüm lezyonların TLG değeri, lezyonların MTV ve SUVmean değerleri çarpılarak yazılımda otomatik olarak hesaplandı. Tüm lezyonların MTV ve TLG değerleri manuel olarak toplanarak Toplam Metabolik Tümör Volümü ve Toplam Lezyon Glikolizi değerleri elde edildi. Eşik değer belirlemek amacıyla ROC Analizi kullanıldı.

Çalışmamızda PFS için bulduğumuz MTV ve TLG eşik değerlerinin (MTV 120.85 cm³; TLG 1184,5) progresyonsuz sağkalım üzerinde prognostik etkisi olduğu bulunmuştur. Hem genel sağkalım hem progresyonsuz sağkalım açısından tanı anındaki PET-BT MTV ve TLG'nin prognostik önemi olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda OS için belirlenen MTV değeri incelendiğinde 110,5 cm³ ve altındaki değerlerde ortalama yaşam süresi 110,5 cm³ üstündeki değerlere göre daha uzun saptanmıştır. (p değeri:0,050*)

Genel sağkalım için belirlenen eşik değeri istatistiksel olarak sınırlı anlamlı bulunmuş olsa da MTV ve TLG düzeyleri yaşayan hastalarda daha düşük, ex olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. MTV ve TLG için kesin kabul görmüş bir eşik değeri olmayışı, hasta sayısı, hastaların dahil olma ve dışlanma kriterlerinin çalışmalarda farklılık göstermesi sebebiyle bu sonuçların elde edildiği düşünülmektedir.

Toplam metabolik tümör volümünün ve Toplam Lezyon Glikolizi kantitatif PET değerlendirmesi, eğer geçerliliği kanıtlanırsa, uyarlanabilir çalışmalar için umut verici bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Ancak, mevcut durumda gerçek metabolik hastalık yükünü belirlemek için optimal kesitleme algoritmaları ya da kantitatif indeksler üzerinde bir fikir birliği bulunmamaktadır. Gelecekteki araştırmalar, TMTV'nin prognostik ve öngörücü değerlerini incelemeli ve geleneksel risk değerlendirme sistemlerinin prognostik değerini artırıp artırmadığını belirlemek için bu yöntemin doğrulanmasına yönelik büyük, standartlaştırılmış ve homojen veri setlerine odaklanmalıdır.

6.SONUÇLAR

DBBHL'da klinik, moleküler prognostik verilere ek olarak PET-BT'nin de bu verilere dahil edilmesi prognostik değerlendirmeyi güçlendirebilir. Solid tümörlerde araştırılan PET-BT volümetrik verilerinden TMTV ve TLG ölçümlerinin DBBHL'da da etkisi araştırılmış ve eşik değeri belirlenmeye çalışılmıştır.

MTV=120,85 cm³, TLG=1184,50 değerlerinin PFS'i tahmin edebildiği başlangıç PET-BT SUVmax, TMTV, TLG değerlerinin ex olan hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek olduğu, MTV 110 cm³ değerinin de OS'yi tahmin edebileceği, ancak bu çalışmada hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile sınırda kaldığı görülmüştür.

Diğer klinik ve laboratuvar verilerin prognostik değeri araştırıldığında IPI skoruna ve parametrelerine ek olarak (ECOG, yaş), hemogloblin ve albümin değerinin

de OS ve PFS'yi etkilediği görülmüştür. Bu bulgular, hemoglobın ve albümin düzeylerinin prognostik biyomarkerler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları olarak; PET-BT volümetrik parametreleri açısından belirlenmiş bir eşik değeri olmaması, hasta sayısı, görüntülemeleri aynı merkezde olmayan hastaların dahil edilememesi, tek merkezli retrospektif bir çalışma olması sayılabilir.

Bu çalışma ile PET-BT volümetrik parametreleri için eşik değeri belirlenme açısından literatüre katkıda bulunmak istedik. Bu parametreler sayesinde, tanı anında prognozu ve klinik seyri kötü olma ihtimali yüksek hastaları belirlemek mümkün olacaktır. Bu sayede, doğru tedavi yöntemlerinin seçilmesi ve uygun takip sürelerinin belirlenmesi, bu hastaların sağkalımını iyileştirebilir.

7.KAYNAKÇA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov [cited 2024 Sep 24];68(6):394–424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
2. Sağlam A, Esin E, Hayran M, Boyraz B, Üner A. Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. *Turk J Med Sci* [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 24];48(5):1013–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30384569/>
3. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* [Internet]. 1998 Jul [cited 2024 Sep 15];9(7):717–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9739436/>
4. Chiu BCH, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res* [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 24];165. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655604/>
5. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood*. 1994 Mar 1;83(5):1165–73.
6. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2024 Sep 22];329(14):987–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141877/>
7. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*. 1999 Jul 15;94(2):429–33.
8. Cho SF, Chang CC, Liu YC, Chang CS, Hsiao HH, Liu TC, et al. Utilization of 18F-FDG PET/CT as a staging tool in patients with newly diagnosed lymphoma. *Kaohsiung J Med Sci* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Sep 24];31(3):130–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25744235/>
9. Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, Kohashi S, Nakase K, Yasukawa M, et al. Maximum standard uptake value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a prognostic factor for progression-free survival of newly diagnosed patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* [Internet].

- 2012 Oct 19 [cited 2024 Sep 24];92(2):239–44. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC3542423>
10. Adams HJA, de Klerk JMH, Fijnheer R, Heggelman BGF, Dubois S V., Nievelstein RAJ, et al. Prognostic superiority of the National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index over pretreatment whole-body volumetric-metabolic FDG-PET/CT metrics in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Sep 22];94(6):532–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311082/>
 11. Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF, Hochberg EP, Palmer EL, Mahmood U. Baseline total lesion glycolysis measured with (18)F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *Am J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Apr 9 [cited 2024 Sep 24];3(3):272–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/23638338/?tool=EBI>
 12. IARC Publications Website - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
 13. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Jaffe et al, Vardiman JW. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. IARC Press; 2001 [cited 2024 Sep 15]. 351 p. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2001>
 14. Lymph nodes : Weiss, Lawrence M : Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Archive [Internet]. [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://archive.org/details/lymphnodes0000weis>
 15. Hoda SA, Patel A. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2018 Apr 25 [cited 2024 Sep 15];149(6):548–548. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqy016>
 16. Berard CW, Hutchison RE. The problem of classifying lymphomas: an orderly prescription for progress. *Ann Oncol*. 1997;8 Suppl 2:3–9.
 17. Gluzman DF. WHO classification of lymphoid malignancies. *Exp Oncol*. 2012 Dec;34(4):377–8.
 18. Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, et al. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group: A summary version. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(5):543–60.

19. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2024 Sep 14];127(20):2375–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/>
20. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid Tumours [Internet]. International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int>.
21. Swerdlow SH CEHN et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017.
22. Küppers R, Rajewsky K, Hansmann ML. Diffuse large cell lymphomas are derived from mature B cells carrying V region genes with a high load of somatic mutation and evidence of selection for antibody expression. *Eur J Immunol* [Internet]. 1997 Jun [cited 2024 Sep 22];27(6):1398–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9209491/>
23. Klein U, Goossens T, Fischer M, Kanzler H, Braeuninger A, Rajewsky K, et al. Somatic hypermutation in normal and transformed human B cells. *Immunol Rev* [Internet]. 1998 Apr [cited 2024 Sep 22];162:261–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9602370/>
24. Alizadeh AA, Elsen MB, Davis RE, Ma CL, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* [Internet]. 2000 Feb 3 [cited 2024 Sep 22];403(6769):503–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10676951/>
25. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Aguiar RCT, Gaasenbeek M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* [Internet]. 2002 [cited 2024 Sep 22];8(1):68–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786909/>
26. 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* [Internet]. 2002 Jun 20 [cited 2024 Sep 22];346(25):1937–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12075054/>
27. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2024 Sep 22];30(28):3452–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851565/>

28. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 22];33(26):2848–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240231/>
29. Castillo JJ, Beltran BE, Song MK, Ilic I, Leppa S, Nurmi H, et al. The Hans algorithm is not prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Leuk Res* [Internet]. 2012 Apr [cited 2024 Oct 25];36(4):413–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22277681/>
30. Phan RT, Saito M, Basso K, Niu H, Dalla-Favera R. BCL6 interacts with the transcription factor Miz-1 to suppress the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 and cell cycle arrest in germinal center B cells. *Nat Immunol* [Internet]. 2005 Oct [cited 2024 Sep 22];6(10):1054–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16142238/>
31. Shen HM, Peters A, Baron B, Zhu X, Storb U. Mutation of BCL-6 gene in normal B cells by the process of somatic hypermutation of Ig genes. *Science* [Internet]. 1998 Jun 12 [cited 2024 Sep 22];280(5370):1750–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9624052/>
32. Peng HZ, Du MQ, Koulis A, Aiello A, Dogan A, Pan LX, et al. Nonimmunoglobulin Gene Hypermutation in Germinal Center B Cells. *Blood* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2024 Sep 22];93(7):2167–72. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V93.7.2167>
33. Papakonstantinou G, Verbeke C, Hastka J, Bohrer M, Hehlmann R. bcl-2 expression in non-Hodgkin's lymphomas is not associated with bcl-2 gene rearrangements. *Br J Haematol*. 2001 May;113(2):383–90.
34. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2024 Sep 14];107(1):265–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150940/>
35. Van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, Falster MO, Srasuebkul P, Meagher NS, et al. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. *Int J Cancer* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Sep 14];135(9):2146–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24639369/>
36. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* [Internet]. 2011 Nov 22 [cited 2024 Sep 14];105(11):1684–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045184/>

37. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* [Internet]. 2010 Nov 11 [cited 2024 Sep 14];116(19):3724–34. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-05-282632>
38. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2024 Sep 14];124(2):151–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687024/>
39. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2024 Sep 14];117(11):2530–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24048801/>
40. 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* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Sep 14];26 Suppl 5:vii78–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314773/>
41. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2024 Sep 14];87(2):146–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375551/>
42. S. RC. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Non-Hodgkin's Lymphomas : Epidemiology and Pathogenesis* [Internet]. 1997 [cited 2024 Sep 14];171–86. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573387449460688640>
43. Visco C, Finotto S. Hepatitis C virus and diffuse large B-cell lymphoma: Pathogenesis, behavior and treatment. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Aug 28 [cited 2024 Sep 14];20(32):11054–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25170194/>
44. De Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2024 Sep 14];6(4):451–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18387498/>
45. Hoeller S, Tzankov A, Pileri SA, Went P, Dirnhofer S. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients is rare in Western populations. *Hum Pathol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 Sep 14];41(3):352–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913281/>

46. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, Suzumiya J, Ohshima K, Yatabe Y, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2024 Sep 14];27(1):16–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12502924/>
47. Hui D, Proctor B, Donaldson J, Shenkier T, Hoskins P, Klasa R, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2010 [cited 2024 Sep 15];51(9):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20795790/>
48. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998 [cited 2024 Sep 15];16(8):2780–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704731/>
49. Mundi JP, Leger M, Terushkin V, Fischer M, Patel R, Meehan S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Sep 15];132(1):25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18181663/>
50. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Am J Hematol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Sep 15];89(3):310–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24273125/>
51. Armitage JO. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* [Internet]. 1997 Jun 1 [cited 2024 Sep 15];89(11):3909–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9166827/>
52. Hawkes EA, Barraclough A, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2022 Feb 10 [cited 2024 Sep 15];139(6):822–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34932795/>
53. Efendioglu M, Basaran R, Gundogan D, Bolukbasi FH, Kaksi M, Sav A, et al. Intraparenchymal chordoid Meningioma After Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature. *J Can Res Updates* [Internet]. 2014 Jan 2 [cited 2024 Sep 22];3(1):30–41. Available from: <https://neoplasiaresearch.com/pms/index.php/jcru/article/view/548>
54. Intragumtornchai T, Rotnakkarin P, Sutcharitchan P, Wannagrairoj P. Prognostic significance of the immunophenotype versus the International Prognostic Index in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* [Internet]. 2003

- [cited 2024 Sep 22];4(1):52–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12837156/>
55. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2024 Sep 22];104(5):1258–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126323/>
 56. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1977 Sep;61(6):1023–7.
 57. Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. 1990 Feb;17(1):43–50.
 58. Hematology : basic principles and practice Fifth Edition : Free Download, Borrow, and Streaming : Internet Archive [Internet]. [cited 2024 Sep 15]. Available from: https://archive.org/details/isbn_9780443067150
 59. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification - PubMed [Internet]. [cited 2024 Sep 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5121694/>
 60. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Sep 22];50(1):74–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167021/>
 61. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Sep 22];39(6):1103–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341588/>
 62. Kallam A, Armitage JO, Chen B, Vose JM, Bhatt VR. Center Effect and Socioeconomic Determinants of Overall Survival (OS) of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):5949.
 63. Lossos IS, Morgensztern D. Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Feb 20 [cited 2024 Sep 22];24(6):995–1007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418498/>
 64. 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* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2024 Sep 22];109(5):1857–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17105812/>
 65. 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):649–55.

66. 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* [Internet]. 2014 Feb 6 [cited 2024 Sep 22];123(6):837–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264230/>
67. Kramer MHH, Hermans J, Wijburg E, Philippon K, Geelen E, Van Krieken JHJM, et al. Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 1998 Nov 1 [cited 2024 Sep 22];92(9):3152–62. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/content/full/92/9/3152>
68. Akasaka T, Akasaka H, Ueda C, Yonetani N, Maesako Y, Shimizu A, et al. Molecular and clinical features of non-Burkitt's, diffuse large-cell lymphoma of B-cell type associated with the c-MYC/immunoglobulin heavy-chain fusion gene. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 [cited 2024 Sep 22];18(3):510–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10653866/>
69. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2004 [cited 2024 Sep 22];221–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561685/>
70. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2024 Sep 22];104(9):2635–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226177/>
71. Batman A. Diffüz büyük b hücreli lenfoma vakalarında trombospodin-1, VEGF, PDGFR-β'nın prognostik önemi. 2015. [Internet]. 2015. Available from: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=PYP8ViIzyMKFGUX7J4JNtw&no=AMW5zR37SpCYGjloiLW3Ew>
72. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Sep 22];9(2):105–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226581/>
73. ARAS E. Febril Nötropeni Gelişim Riski Olan ve Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-Csf) Kullanan Kanser Hastalarının Patient Risk Score (Prs) ile Takibi ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 22]. Available from: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=jeS8YZWd2LGulPmy9-2LAg&no=K9h_BIy3G1Fy7bSqtSyd_g
74. Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, et al. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for

- Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Sep 22];53(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864040/>
75. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 May [cited 2024 Sep 22];12(5):460–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482186/>
 76. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1990 Oct 1;76(7):1293–8.
 77. Avilés A, Nambo MJ, Neri N, Cleto S, Castañeda C, Huerta-Guzmán J, et al. Dose dense (CEOP-14) vs dose dense and rituximab (CEOP-14 +R) in high-risk diffuse large cell lymphoma. *Med Oncol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2024 Sep 22];24(1):85–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17673816/>
 78. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Sep 22];26(14):2258–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413640/>
 79. 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* [Internet]. 2007 Feb 10 [cited 2024 Sep 22];25(5):571–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242397/>
 80. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Sep 20 [cited 2024 Sep 22];28(27):4184–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660832/>
 81. Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2010 Oct 28 [cited 2024 Sep 22];60(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030533/>
 82. Elstrom RL, Martin P, Rua SH, Shore TB, Furman RR, Ruan J, et al. Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and

- limited comorbidity. *Am J Hematol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2024 Sep 22];87(4):433–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367772/>
83. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, Schoder H, Ulaner GA, Migliacci JC, et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2015 Apr 16 [cited 2024 Sep 22];125(16):2579–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758829/>
 84. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. 2011 Dec;12(13):1258–66.
 85. Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR, Nickelsen M, Villa D, Sehn LH, et al. Validation of a Prognostic Model to Assess the Risk of CNS Disease in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2014 Dec 6;124(21):394.
 86. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2003 Dec 15 [cited 2024 Sep 20];102(13):4284–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-02-0542>
 87. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014 Sep 29;111(6):1072–9.
 88. Couderc B, Dujols JP, Mokhtari F, Norkowski JL, Slawinski JC, Schlaifer D. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2000 Jul [cited 2024 Sep 22];35(1):33–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10863150/>
 89. Bragg DG. Radiology of the lymphomas. *Curr Probl Diagn Radiol* [Internet]. 1987 [cited 2024 Sep 22];16(4):179–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3327659/>
 90. Golding SJ. Use of imaging in the management of lymphoma. *Br J Hosp Med*. 1989 Feb;41(2):152–4, 156–7.
 91. Musumeci R, Tesoro-Tess JD. New imaging techniques in staging lymphomas. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 1994 [cited 2024 Sep 22];6(5):464–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7827148/>
 92. Nyman RS, Rehn SM, Glimelius BLG, Hagberg HE, Hemmingsson AL, Sundstrom CJ. Residual mediastinal masses in Hodgkin disease: prediction of size with MR imaging. *Radiology* [Internet]. 1989 [cited 2024 Sep 22];170(2):435–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2911665/>

93. Negendank WG, Al-Katib AM, Karanes C, Smith MR. Lymphomas: MR imaging contrast characteristics with clinical-pathologic correlations. *Radiology* [Internet]. 1990 [cited 2024 Sep 22];177(1):209–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2399318/>
94. Glazer HS, Lee JK, Levitt RG, Heiken JP, Ling D, Totty WG, et al. Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MR imaging. *Radiology*. 1985 Sep;156(3):721–6.
95. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2024 Sep 22];50 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19380407/>
96. Rankin SC. Assessment of response to therapy using conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2024 Sep 22];30 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12664137/>
97. Moran EM, Ultmann JE, Ferguson DJ, Hoffer PB, Ranniger K, Rappaport H. Staging laparotomy in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer Suppl*. 1975 Mar;2:228–36.
98. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 Sep 22];42(2):328–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452219/>
99. Metser U, Even-Sapir E. Increased (18)F-fluorodeoxyglucose uptake in benign, nonphysiologic lesions found on whole-body positron emission tomography/computed tomography (PET/CT): accumulated data from four years of experience with PET/CT. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2007 May [cited 2024 Sep 22];37(3):206–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17418153/>
100. Wechalekar K, Sharma B, Cook GJR. PET/CT in oncology--a major advance. *Clin Radiol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2024 Sep 22];60(11):1143–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16223611/>
101. 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* [Internet]. 2014 Sep 20 [cited 2024 Sep 22];32(27):3059–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753/>
102. 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* [Internet]. 2014 Sep 20 [cited 2024 Sep 22];32(27):3059–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113753/>

- 22];32(27):3048–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113771/>
103. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 Sep 22];95(1):11–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26576560/>
 104. El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, Mylam KJ, Madsen J, Gang AO, et al. Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: A review of 124 patients. *Am J Hematol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Sep 22];90(11):975–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201505/>
 105. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med*. 2004 Sep;45(9):1519–27.
 106. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2024 Sep 22];50 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403881/>
 107. Hatt M, Rest CC Le, Aboagye EO, Kenny LM, Rosso L, Turkheimer FE, et al. Reproducibility of 18F-FDG and 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET tumor volume measurements. *J Nucl Med* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Sep 22];51(9):1368–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20720054/>
 108. Cheebsumon P, Yaqub M, Van Velden FHP, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Boellaard R. Impact of [¹⁸F]FDG PET imaging parameters on automatic tumour delineation: need for improved tumour delineation methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2011 Dec [cited 2024 Sep 22];38(12):2136–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858528/>
 109. Roedl JB, Colen RR, Holalkere NS, Fischman AJ, Choi NC, Blake MA. Adenocarcinomas of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopathologic and clinical response evaluation. *Radiother Oncol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Sep 22];89(3):278–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18701180/>
 110. La TH, Fillion EJ, Turnbull BB, Chu JN, Lee P, Nguyen K, et al. Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2024 Sep 22];74(5):1335–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289263/>

111. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Sep 22];19(6):1966–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22124757/>
112. Chung HH, Kim JW, Han KH, Eo JS, Kang KW, Park NH, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2024 Sep 22];120(2):270–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109300/>
113. Byun BH, Kong CB, Park J, Seo Y, Lim I, Choi CW, et al. Initial metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT can predict the outcome of osteosarcoma of the extremities. *J Nucl Med* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2024 Sep 22];54(10):1725–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23949909/>
114. Lee SJ, Choi JY, Lee HJ, Baek CH, Son YI, Hyun SH, et al. Prognostic value of volume-based (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT parameters in patients with clinically node-negative oral tongue squamous cell carcinoma. *Korean J Radiol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2024 Sep 22];13(6):752–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118574/>
115. Lodge MA, Chaudhry MA, Wahl RL. Noise considerations for PET quantification using maximum and peak standardized uptake value. *J Nucl Med* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2024 Sep 22];53(7):1041–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22627001/>
116. Boellaard R. Methodological aspects of multicenter studies with quantitative PET. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2011 [cited 2024 Sep 22];727:335–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21331942/>
117. Chung MK, Jeong HS, Son YI, So YK, Park GY, Choi JY, et al. Metabolic tumor volumes by [18F]-fluorodeoxyglucose PET/CT correlate with occult metastasis in oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2024 Sep 22];16(11):3111–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609618/>
118. Lee P, Bazan JG, Lavori PW, Weerasuriya DK, Quon A, Le QT, et al. Metabolic tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated definitively for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 22];13(1):52–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21703935/>
119. Liu FY, Chao A, Lai CH, Chou HH, Yen TC. Metabolic tumor volume by 18F-FDG PET/CT is prognostic for stage IVB endometrial carcinoma. *Gynecol*

- Oncol [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Sep 22];125(3):566–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22440787/>
120. Hwang SH, Lee JW, Cho HJ, Kim KS, Choi GH, Yun M. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis on Preoperative 18F-FDG PET/CT in Patients With Very Early and Early Hepatocellular Carcinoma. Clin Nucl Med [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Sep 23];42(1):34–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775949/>
 121. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, Phillips M, Møller H, Fields PA, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Sep 22];43(7):1209–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902371/>
 122. Chang CC, Cho SF, Chuang YW, Lin CY, Chang SM, Hsu WL, et al. Prognostic significance of total metabolic tumor volume on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-containing chemotherapy. Oncotarget [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 22];8(59):99587–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29245926/>
 123. Meignan M, Cottreau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, et al. Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. J Clin Oncol [Internet]. 2016 Oct 20 [cited 2024 Sep 23];34(30):3618–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27551111/>
 124. Cottreau, Becker S, Broussais F, Casasnovas O, Kanoun S, Roques M, et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL). Ann Oncol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Sep 22];27(4):719–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787236/>
 125. Kanoun S, Tal I, Berriolo-Riedinger A, Rossi C, Riedinger JM, Vrigneaud JM, et al. Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F]FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma. PLoS One [Internet]. 2015 Oct 16 [cited 2024 Sep 22];10(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26473950/>
 126. Cottreau AS, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. Blood [Internet]. 2018 Mar 29 [cited 2024 Sep 22];131(13):1456–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437590/>

127. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Sep 22];48(1):50–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29195618/>
128. Ilyas H, Mikhaeel NG, Dunn JT, Rahman F, Møller H, Smith D, et al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Sep 22];45(7):1142–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29460024/>
129. Belhassen S, Zaidi H. A novel fuzzy C-means algorithm for unsupervised heterogeneous tumor quantification in PET. *Med Phys* [Internet]. 2010 [cited 2024 Sep 22];37(3):1309–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20384268/>
130. Chiti A, Kirienko M, Grégoire V. Clinical use of PET-CT data for radiotherapy planning: what are we looking for? *Radiother Oncol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Sep 22];96(3):277–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727607/>
131. Martín-Saladich Q, Reynés-Llompart G, Sabaté-Llobera A, Palomar-Muñoz A, Domingo-Domènech E, Cortés-Romera M. Comparison of different automatic methods for the delineation of the total metabolic tumor volume in I-II stage Hodgkin Lymphoma. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Sep 23];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724136/>
132. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Sep 22];52(1):5–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391907/>
133. Barrington S, Scarsbrook A. Evidence based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2013 [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 23]. Available from: <https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/evidence-based-indications-for-the-use-of-pet-ct-in-the-united-ki-2>
134. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2009 [cited 2024 Sep 23];50(8):1257–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19544140/>
135. Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, De Luca S, Fabbicini R, Catalano L, et al. Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2024 Oct 25];53(12):1829–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071351/>

136. Uzurov-Dinić V, Savić A, Lazarević T, Cemerikić-Martinović V, Agić D, Popović S. [Prognostic factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma]. *Med Pregl* [Internet]. 2009 [cited 2024 Oct 25];62(3–4):171–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19623849/>
137. Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, Beyer T, Jentzen W, Müller SP, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2004 Mar [cited 2024 Oct 25];31(3):325–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14647988/>
138. Arslan N, Tuncel M, Kuzhan O, Alagoz E, Budakoglu B, Ozet A, et al. Evaluation of outcome prediction and disease extension by quantitative 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose with positron emission tomography in patients with small cell lung cancer. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2011 Jul [cited 2024 Oct 25];25(6):406–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21409347/>
139. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, Kim BT, Kim J, Shim YM, et al. Volume-based parameter of 18)F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2024 Oct 25];17(10):2787–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20461469/>
140. 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* [Internet]. 2012 May [cited 2024 Oct 25];91(5):697–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071570/>
141. 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* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Oct 25];41(11):2017–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902639/>
142. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* [Internet]. 2007 [cited 2024 Oct 25];8(9):784–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17714993/>
143. Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micallef IN, Johnston PB, Hogan WJ, et al. Infused autograft lymphocyte to monocyte ratio and survival in diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2024 Oct 25];20(11):1804–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042737/>
144. Ho CL, Lu CS, Chen JH, Chen YG, Huang TC, Wu YY. Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Lymphocyte/Monocyte Ratio, and Absolute Lymphocyte

- Count/Absolute Monocyte Count Prognostic Score in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Useful Prognostic Tools in the Rituximab Era. *Medicine* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Oct 25];94(24). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091479/>
145. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Sep 20 [cited 2024 Oct 25];28(27):4184–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20660832/>
 146. Hasselblom S, Ridell B, Nilsson-Ehle H, Andersson PO. The impact of gender, age and patient selection on prognosis and outcome in diffuse large B-cell lymphoma - a population-based study. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2007 Apr [cited 2024 Oct 25];48(4):736–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17454632/>
 147. Rodrigues-Fernandes CI, de Souza LL, Santos-Costa SF dos, Pontes HAR, de Almeida OP, Vargas PA, et al. Clinicopathological analysis of oral diffuse large B-cell lymphoma, NOS: A systematic review. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Oct 25];48(3):185–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414287/>
 148. Shagera QA, Cheon GJ, Koh Y, Yoo MY, Kang KW, Lee DS, et al. Prognostic value of metabolic tumour volume on baseline 18F-FDG PET/CT in addition to NCCN-IPI in patients with diffuse large B-cell lymphoma: further stratification of the group with a high-risk NCCN-IPI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jul 2;46(7):1417–27.
 149. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, Rives S, Martínez A, Bosch F, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2024 Oct 25];101(1):78–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393466/>
 150. Zhang A, Ohshima K, Sato K, Kanda M, Suzumiya J, Shimazaki K, et al. Prognostic clinicopathologic factors, including immunologic expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Pathol Int* [Internet]. 1999 [cited 2024 Oct 25];49(12):1043–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10632924/>
 151. De Paepe P, Achten R, Verhoef G, Wlodarska I, Stul M, Vanhentenrijk V, et al. Large cleaved and immunoblastic lymphoma may represent two distinct clinicopathologic entities within the group of diffuse large B-cell lymphomas. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2024 Oct 25];23(28):7060–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129841/>

152. Non-hodgkin lenfomada prognostik parametreler. 2006 [cited 2024 Oct 25];16(1):27–31. Available from: [/tr/yayin/detay/53708](#)
153. Tsuyama N, Ennishi D, Yokoyama M, Baba S, Asaka R, Mishima Y, et al. Clinical and prognostic significance of aberrant T-cell marker expression in 225 cases of de novo diffuse large B-cell lymphoma and 276 cases of other B-cell lymphomas. *Oncotarget*. 2017;8(20):33487–500.
154. Ahn MJ, Kim H, Kim IS, Park JK, Ki MR, Park CK. p53 protein expression and its prognostic importance in patients with nodal non-Hodgkin's lymphoma. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2000 [cited 2024 Oct 25];15(1):59–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10719810/>
155. Sanchez E, Chacon I, Plaza MM, Muñoz E, Cruz MA, Martinez B, et al. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma is dependent on the relationship between different cell-cycle regulator proteins. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998 [cited 2024 Oct 25];16(5):1931–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586912/>
156. Moskowitz CH, Zelenetz AD, Kewalramani T, Hamlin P, Lessac-Chenen S, Houldsworth J, et al. Cell of origin, germinal center versus nongerminal center, determined by immunohistochemistry on tissue microarray, does not correlate with outcome in patients with relapsed and refractory DLBCL. *Blood* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2024 Oct 25];106(10):3383–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16091454/>
157. Lu TX, Miao Y, Wu JZ, Gong QX, Liang JH, Wang Z, et al. The distinct clinical features and prognosis of the CD10⁺MUM1⁺ and CD10[−]Bcl6[−]MUM1[−] diffuse large B-cell lymphoma. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Feb 9 [cited 2024 Oct 25];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857366/>
158. Prognostic significance of clinical and pathologic features in diffuse large B-cell lymphoma - PubMed [Internet]. [cited 2024 Oct 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8490843/>
159. Seki R, Okamura T, Koga H, Yakushiji K, Hashiguchi M, Yoshimoto K, et al. Prognostic significance of the F-box protein Skp2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2024 Oct 25];73(4):230–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12879424/>
160. Engelhard M, Brittinger G, Huhn D, Gerhartz HH, Meusers P, Siegert W, et al. Subclassification of diffuse large B-cell lymphomas according to the Kiel classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. *Blood*. 1997 Apr 1;89(7):2291–7.
161. Peng F, Guo L, Yao WK, Zheng Y, Liu Y, Duan XM, et al. Identification of prognostic factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Indian J*

- Pathol Microbiol [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Oct 25];60(1):87–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195099/>
162. Wight JC, Chong G, Grigg AP, Hawkes EA. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood Rev* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Oct 25];32(5):400–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605154/>
 163. Kansara R, Villa D, Gerrie AS, Klasa R, Shenkier T, Scott DW, et al. Site of central nervous system (CNS) relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by the CNS-IPI risk model. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Oct 25];179(3):508–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443424/>
 164. Solís-Armenta R, Cacho-Díaz B, Gutiérrez-Hernández O, Candelaria-Hernández M. Central Nervous System International Prognostic Index Impacts Overall Survival in Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated with R-Chop in a third Level Cancer Center from Mexico: A Survey of 642 Patients. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2021 Apr 12 [cited 2024 Oct 25];73(4):231–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845484/>
 165. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-1808. *Blood* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Oct 25];131(5):587–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437609/>
 166. Abrisqueta P, Delgado J, Alcoceba M, Oliveira AC, Loscertales J, Hernández-Rivas JA, et al. Clinical outcome and prognostic factors of patients with Richter syndrome: real-world study of the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group (GELLC). *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Oct 25];190(6):854–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519351/>
 167. Liu KL, Tsai WC, Lee CH. Non-mycosis fungoides cutaneous lymphomas in a referral center in Taiwan: A retrospective case series and literature review. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Oct 25];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978091/>
 168. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, Horwich A, Thomas K, Wotherspoon A. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 Mar 23 [cited 2024 Oct 25];21(10):2061–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332141/>
 169. Vercellino L, Cottreau AS, Casasnovas O, Tilly H, Feugier P, Chartier L, et al. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2024 Oct

- 25];135(16):1396–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978225/>
170. EANM'23 Abstract Book Congress Sep 9-13, 2023. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Oct 25];50(Suppl 1):1–898. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37594496/>
 171. Gallicchio R, Mansueto G, Simeon V, Nardelli A, Guariglia R, Capacchione D, et al. F-18 FDG PET/CT quantization parameters as predictors of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2024 Oct 25];92(5):382–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.12268>
 172. 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* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Oct 25];42:1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851438/>
 173. Tutino F, Puccini G, Linguanti F, Puccini B, Rigacci L, Kovalchuk S, et al. Baseline metabolic tumor volume calculation using different SUV thresholding methods in Hodgkin lymphoma patients: interobserver agreement and reproducibility across software platforms. *Nucl Med Commun* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Oct 25];42(3):284–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306623/>
 174. Guezennec C, Robin P, Orlhac F, Bourhis D, Delcroix O, Gobel Y, et al. Prognostic value of textural indices extracted from pretherapeutic 18-F FDG-PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Oct 25];41(2):495–502. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.25433>
 175. Gao J, Huang X, Meng H, Zhang M, Zhang X, Lin X, et al. Performance of Multiparametric Functional Imaging and Texture Analysis in Predicting Synchronous Metastatic Disease in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients by Hybrid PET/MR: Initial Experience. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Feb 25 [cited 2024 Oct 25];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158690/>
 176. Zhou M, Chen Y, Huang H, Zhou X, Liu J, Huang G. Prognostic value of total lesion glycolysis of baseline 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget* [Internet]. 2016 [cited 2024 Oct 25];7(50):83544–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27835875/>

177. Wai SH, Lee ST, Scheffer Cliff ER, Bei M, Lee J, Hawkes EA, et al. Utility of FDG-PET in predicting the histology of relapsed or refractory lymphoma. *Blood Adv.* 2024 Feb 13;8(3):736–45.
178. Gallamini A, Kostakoglu L. Metabolic Tumor Volume: We Still Need a Platinum-Standard Metric. *J Nucl Med* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Oct 25];58(2):196–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151415/>
179. Kostakoglu L, Mattiello F, Martelli M, Sehn LH, Belada D, Ghiggi C, et al. Total metabolic tumor volume as a survival predictor for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the GOYA study. *Haematologica* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Oct 25];107(7):1633–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407602/>
180. Schmitz C, Hüttmann A, Müller SP, Hanoun M, Boellaard R, Brinkmann M, et al. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Oct 25];124:25–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710995/>
181. Cottreau AS, Nioche C, Dirand AS, Clerc J, Morschhauser F, Casasnovas O, et al. 18F-FDG PET Dissemination Features in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Are Predictive of Outcome. *J Nucl Med* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Oct 25];61(1):40–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201248/>
182. Delaby G, Hubaut MA, Morschhauser F, Besson A, Huglo D, Herbaux C, et al. Prognostic value of the metabolic bulk volume in patients with diffuse large B-cell lymphoma on baseline 18F-FDG PET-CT. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2020 Jun 6 [cited 2024 Oct 25];61(7):1584–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32100597/>