



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LENFOMA HASTALARINDA PET-BT İLE EVRELEME, YANIT VE
PROGNOSTİK DEĞERLENDİRMELERİN İNCELENMESİ

Dr. Rabia Şeyma ÖZ

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

ANKARA
2023



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LENFOMA HASTALARINDA PET-BT İLE EVRELEME, YANIT VE
PROGNOSTİK DEĞERLENDİRMELERİN İNCELENMESİ**

Dr. Rabia Şeyma ÖZ

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İbrahim Celalettin HAZNEDAROĞLU
Doç. Dr. Ümit Yavuz MALKAN

ANKARA
2023

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde ve tezimin oluşum sürecinde vaktini, bilgisini, desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum sevgili tez hocalarım Prof. Dr. İbrahim Celalettin HAZNEDAROĞLU'na ve Doç. Dr. Ümit Yavuz MALKAN'a,

Çalışma sürecinde yol gösterip desteklerini esirgemeyen değerli Uzm. Dr. Olgu Erkin ÇINAR'a,

Birlikte çalışma şansı bulduğum ve güzel anılar biriktirdiğim, kötü günlerimde yanımda olan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sevgilerini, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın her aşamasında yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Rabia Şeyma ÖZ

Ankara, 2023

ÖZET

Öz, RŞ. Lenfoma Hastalarında PET-BT ile Evreleme, Yanıt ve Prognostik Değerlendirmelerin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2023

Giriş: Toplam tümör volüm yükü (TTVY) tanı anındaki FDG PET-BT verilerinden ortaya çıkarılan yeni bir parametredir. TTVY, her bir lezyonun metabolik hacminin toplamıdır ve tümörün metabolik olarak en aktif kısmının bir göstergesidir. TTVY ölçümü, farklı yazılım ve tekniklerle PET-BT görüntülerinden elde edilebilir. Lenfoma alt tiplerinde hastalıksız sağkalım (PFS) ve toplam sağ kalım (OS) tahmininde, TTVY'ye temel kantitatif PET-BT ölçümlerinden daha iyi performans göstermektedir.

Amaç: Hodgkin (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tanısı olan hastaların genel özelliklerini geriye dönük olarak araştırmak, sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri ortaya koyabilmek amaçlanmıştır. Primer sonlanım noktası olarak TTVY'nin PFS ve OS üzerine etkisinin incelenmesi belirlenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2010-2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafınca izlenen HL (n:30) ve NHL (n:57) tanısı alan çalışma kriterlerini karşılayan toplam 87 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanı, ara ve tedavi sonu PET-BT TTVY değerleri, ara ve tedavi sonu PET-BT TTVY'leri ile tanı PET-BT TTVY farkları, ara PET-BT TTVY değeri ile tanı PET-BT TTVY yüzde değişimi (Δ TTVYa), son PET-BT TTVY değeri ile tanı PET-BT TTVY yüzde değişimi (Δ TTVYs) hesaplanmıştır.

Bulgular: Tanı PET-BT TTVY değeri, eşik değer olan 3745,38 mm²xSUVmax'ın üzerinde olan NHL hastalarında OS, eşik değer altında kalanlara kıyasla sınırdan anlamlı olmak üzere daha kısa olarak bulundu (sırasıyla 91,6; 112,3 ay), (p=0,054). HL hastalarında tanı PET-BT TTVY değeri eşik değer üzerinde olan hastalarda OS, eşik değer altında kalanlara kıyasla daha kısa olarak bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,65). HL ve NHL hastalarında tanı PET-BT TTVY değeri ile PFS arasında ilişkisi saptanmadı (p=0,28; p=0,53). Ara ile tanı PET-BT TTVY farkı; HL hastalarında PFS ile ilişkili bulundu (p=0,04). Son ile tanı PET-BT TTVY farkı; HL hastalarında OS ile, NHL hastalarında PFS ile ilişkili bulundu (p=0,01; p=0,02). HL ve NHL hastalarında Δ TTVYs değeri eşik değer altında olan hastalarda PFS daha kısa saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Sonuçlar: Ara PET-BT tedavide yönlendirici bir görüntüleme yöntemi olsa da NHL'de OS ve PFS süresini ön görmede etkin bulunmadı, HL'de ise sadece PFS süresini öngörmede etkin bulundu. Esas olarak son ile tanı PET-BT TTVY değeri arasındaki fark OS ve PFS süresini ön görmede etkin bulundu. Özellikle HL hastalarında OS, NHL hastalarında ise PFS süresi tahmininde etkin bulundu. Tanı PET-BT TTVY değeri ise NHL hastalarında OS süresini tahmin etme açısından istatistiksel olarak sınırdan anlamlı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma, toplam sağ kalım, hastalıksız sağ kalım, toplam tümör volüm yükü, toplam metabolik tümör hacmi

ABSTRACT

Öz, RŞ. Evaluation of Staging, Response and Prognostic Evaluations with PET-CT in Lymphoma Patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine Specialty, Ankara-Turkiye, 2023

Total metabolic tumor volume (TMTV) is a new parameter derived from baseline PET-CT data. TMTV is the sum of the metabolic volume of each lesion and indicates the most metabolically active part of the tumor. TMTV can be measured from PET-CT images using various software and techniques. In the prediction of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in lymphoma subtypes, TMTV performs better than basic quantitative PET-CT measurements. In this study, we aimed to retrospectively examine the main features of patients diagnosed with Hodgkin (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) and reveal the prognostic factors that affect survival. The primary endpoint was to examine the effect of baseline TMTV on PFS and OS. In order to do this, a total of 87 patients who were diagnosed with HL (n:30) and NHL (n:57) between 2010 and 2021 were included in this study. Patients' baseline, interim and end-of-treatment TMTV, baseline PET-CT TMTV differences with interim and end-of-treatment PET-CT TMTV, volume changes based on the percentage of TMTV between the baseline and interim PET (ΔTMTVi) and between baseline and end-of-treatment PET-CT ($\Delta\text{TMTVeot}$) values were calculated. Optimal baseline TMTV cutoff was 3745,38 mm²xSUVmax in NHL patients. Patients with high vs low baseline TMTV showed worse/higher OS and this difference was close to the statistical significance limit (91,6; 112,3 months, respectively), (p=0,054). HL patients with high baseline TMTV showed worse OS but this difference was not found to be statistically significant (p=0,65). No correlation was found between baseline TMTV value and PFS in HL and NHL patients (p=0,28; p=0,53). Baseline PET-CT TMTV and interim PET-CT TMTV difference associated with PFS in HL patients (p=0,04). Baseline PET-CT TMTV and end-of-treatment PET-CT TMTV difference associated with OS in HL patients (p=0,01) and associated with PFS in NHL patients (p=0,02). In HL and NHL patients, PFS was found to be worse in patients with $\Delta\text{TMTVeot}$ below the cut off value (p<0,001). In conclusion, although interim PET-CT is a guiding imaging method in treatment, it was not effective in predicting OS and PFS in NHL, while in HL it was only effective in predicting PFS. Essentially, the difference between end-of-treatment and baseline PET-CT TMTV value was found to be effective in predicting of OS and PFS. In particular, it was found to be effective in predicting of OS in HL patients and PFS in NHL patients. Baseline PET-CT TMTV value was statistically significant at the border in predicting OS in NHL patients.

Keywords: Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, overall survival, progression-free survival, total metabolic tumor volume

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyoloji	4
2.4. Sınıflandırma	7
2.5. Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları	9
2.6. Laboratuvar ve Görüntüleme bulguları	10
2.7. Tanı	12
2.8. Evreleme ve Risk Belirleme	16
2.9. Hastalığın Yönetimi	22
2.9.1. Hodgkin Lenfoma Tedavi	22
2.9.2. Non-Hodgkin Lenfoma Tedavi	26
2.9.2.1. Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma Tedavi	26
2.9.2.2. Foliküler Lenfoma Tedavi	28
2.9.2.4. Mantle Hücreli Lenfoma Tedavi	29
2.9.2.5. T/NK Hücreli Lenfoma Tedavi	30
2.10. Hastalığın Seyri	30
2.10.1. Yanıt Değerlendirme	30

2.10.2. Takip.....	31
2.10.3. Uzun Dönem Sağkalım	33
3. HASTALAR VE YÖNTEM	34
3.1. Araştırmanın Tipi	34
3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni ve Tarihi	34
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	34
3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	35
3.5. Araştırmanın Yöntemi	35
3.6. İstatistiksel Analiz	36
3.7. Araştırmanın Bütçesi	36
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Bilgiler ve Komorbiditeler.....	37
4.2. Laboratuvar Bulguları ve Klinik Özellikler	38
4.3. Tek Değişkenli Analizler.....	46
4.3.1. Hodgkin Lenfoma Grubunda Tek Değişkenli Analizler.....	46
4.3.2. Non-Hodgkin Lenfoma Grubunda Tek Değişkenli Analizler	53
4.4. Çok Değişkenli Analizler	60
4.4.1. Hodgkin Lenfoma Grubunda Çok Değişkenli Analizler	60
4.4.2. Non-Hodgkin Lenfoma Grubunda Çok Değişkenli Analizler	60
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER.....	94
EK-1: Veri Toplama Formu.....	94

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABVD	Adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin
ALK	Anaplastik lenfoma kinaz
B2M	Beta-2 mikroglobin
BCL	B hücre lenfoma geni
BEACOPP	Bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
BL	Burkitt lenfoma
BNLI	British National Lymphoma Investigation
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CD	Hücre yüzey molekülü
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CHL	Klasik Hodgkin lenfoma
DBBHL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DS	Deauville skoru
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr virus
ECOG	Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EMA	Epitelyal membran antijeni
ENKL	Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research And Treatment of Cancer)
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FDG	18f Florodeoksiglukoz
FL	Foliküler lenfoma

FLIPI	Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks
FLOW	Akış sitometrisine
GA	Güven aralığı
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GHSG	Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group)
GI	Gastrointestinal
Hb	Hemoglobin
HCV	Hepatit C virüsü
HHV-8	İnsan herpes virüsü-8
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HL	Hodgkin lenfoma
HP	Helikobakter pilori
HTLV-1	İnsan T hücre lenfotropik virüsü-1
IPI	Uluslararası prognostik indeks (DBBHL)
IPS	Uluslararası prognostik skorelama sistemi (HL)
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsi
KİAB	Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
KLL	Küçük lenfositik lenfoma/lösemi
KT	Kemoterapi
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
LH	Lenfositik ve/veya histiyositik RS hücresi
MALT	Mukoza ile ilişkili lenfoma
MALT1	Mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoma translokasyon proteini 1
MALT-IPI	Ekstranodal marjinal zon lenfoma uluslararası prognostik indeks
MHL	Mantle hücreli lenfoma
MIPI	Mantle hücreli lenfoma uluslararası prognostik indeks
MMR	Mediasten kitle oranı
MR	Manyetik rezonans
MTR	Mediasten toraks oranı

MTV	Metabolik tümör hacmi
MZL	Marjinal zon lenfoma
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
NK	Doğal öldürücü T lenfosit
NLPHL	Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma
OKHN	Otolog kök hücre nakli
PAAG	Posteroanterior akciğer grafisi
PET-BT	Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi
PTHL	Periferik T hücreli lenfoma
R-CHOP	Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
R-DHAP	Rituksimab, sisplatin, sitarabin, deksametazon
REAL	Revize Avrupa-Amerika Lenfoma
R-ICE	Rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid
RS	Reed-Sternberg
SMZL	Splenik marjinal zon lenfoma
SSS	Santral sinir sistemi
ST4	Serbest T4
SUVmax	Bazal maksimum standardize uptake value
TART	Tutulu alan radyoterapi radyoterapi
TCL	T-hücreli lösemi/lenfoma onkogeni
TLS	Tümör lizis sendromu
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
TTVY	Toplam tümör volüm yükü
TVY	Tümör volüm yükü
YDK	Yüksek doz kemoterapi
ΔTTVYa	Ara PET-BT TTVY değeri ile tanı PET-BT TTVY değişimi (%)
ΔTTVYs	Son PET-BT TTVY değeri ile tanı PET-BT TTVY değişimi (%)

TABLO DİZİNİ

Tablo 1.	Lenfomalarda risk faktörleri	5
Tablo 2.	İnfeksiyöz ajanlar ile lenfoma riskinin arttığı durumlar	6
Tablo 3.	DSÖ Hodgkin Lenfoma sınıflandırması.....	7
Tablo 4.	DSÖ Non-Hodgkin Lenfoma sınıflandırması	8
Tablo 5.	Tanı, tedavi öncesi ve izlemde önemli laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri	11
Tablo 6.	Yaygın Lenfoma alt tiplerinin özellikleri	16
Tablo 7.	Ann Arbor evreleme sistemi.....	17
Tablo 8.	Evre I ve II Hodgkin lenfoma vakalarında olumsuz faktörler	18
Tablo 9.	İleri evre Hodgkin lenfoma vakalarında IPS sistemi.....	19
Tablo 10.	ECOG Performans Skoru	20
Tablo 11.	DBBHL Uluslararası Prognostik İndeksi	20
Tablo 12.	Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi.....	21
Tablo 13.	Modifiye GELF ve BNLI kriterleri.....	28
Tablo 14.	Deauville kriterleri	31
Tablo 15.	Hasta Özellikleri	37
Tablo 16.	Klinik Özellikler	39
Tablo 17.	Lenfoma Alt Tipleri.....	40
Tablo 18.	Tedavi Özellikleri.....	43
Tablo 19.	Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarının tanı PET-BT bulguları.....	44
Tablo 20.	Hodgkin lenfoma vakalarında risk faktörlerinin toplam sağ kalım üzerine etkilerinin tek değişkenli analizi	47
Tablo 21.	Non-Hodgkin lenfoma vakalarında risk faktörlerinin toplam sağ kalım üzerine etkilerinin tek değişkenli analizi.....	54
Tablo 22.	Non-Hodgkin lenfoma vakalarında risk faktörlerinin toplam sağ kalım üzerine etkilerinin çok değişkenli analizi	61

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1.	Hodgkin lenfoma Erken Evre İyi Risk Grubu tedavi algoritması	23
Şekil 2.	Hodgkin lenfoma Erken Evre Diğer İyi Risk Grubu tedavi algoritması	24
Şekil 3.	Hodgkin lenfoma Erken Evre Kötü Risk Grubu tedavi algoritması	25
Şekil 4.	Hodgkin lenfoma İleri Evre Grubu tedavi algoritması.....	25
Şekil 5.	DBBHL Erken Evre Hastalık tedavi algoritması	26
Şekil 6.	DBBHL İleri Evre ve Evre I-II Bulky Hastalık tedavi algoritması.....	27
Şekil 7.	HL vakalarında IPS7 Risk Kategorilerine Göre Hastaların Dağılımı	41
Şekil 8.	DBBHL vakalarında IPI Risk Kategorilerine Göre Hastaların Dağılımı.....	42
Şekil 9.	HL vakalarında toplam sağ kalım (A) ve hastalıksız sağ kalım (B) grafikleri.....	45
Şekil 10.	NHL vakalarında toplam sağ kalım (A) ve hastalıksız sağ kalım (B) grafikleri.....	46
Şekil 11.	HL vakalarında TTVY ROC eğrisi (A) ve TTVY ilişkili sağ kalım (B) grafiği.....	49
Şekil 12.	HL vakalarında ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili toplam sağ kalım (B) grafikleri	50
Şekil 13.	HL vakalarında ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili hastalıksız sağ kalım (B) grafikleri	51
Şekil 14.	HL vakalarında son değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili toplam sağ kalım (B) grafikleri	51
Şekil 15.	HL vakalarında son değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili hastalıksız sağ kalım (B) grafikleri	52

Şekil 16. NHL vakalarında TTVY ROC eğrisi (A) ve TTVY ilişkili sağ kalım (B) grafiği.....	55
Şekil 17. NHL vakalarında ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili toplam sağ kalım (B) grafikleri	57
Şekil 18. NHL vakalarında ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili hastalıksız sağ kalım (B) grafikleri	58
Şekil 19. NHL vakalarında son değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili toplam sağ kalım (B) grafikleri	58
Şekil 20. NHL vakalarında son değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili hastalıksız sağ kalım (B) grafikleri	59

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Giriş

Hodgkin (HL) ve Non-Hodgkin lenfoma(NHL) lenfatik sistemi ilgilendiren malign hastalık türleridir (1). HL ve NHL tedavisinin amacı çoğunlukla kür sağlamaktır. Bu yüzden başlangıçta doğru evreleme ve yanıt değerlendirme optimal tedavi stratejilerinin belirlenmesi için önem arz etmektedir. Ayrıca tedavi stratejilerinin belirlenmesinde, tedavi öncesi klinik risk değerlendirme puanlarına ek olarak güvenilir görüntüleme biyobelirteçleri de gerekmektedir. ^{18}F Florodeoksiglukoz (FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (PET)-bilgisayarlı tomografi (BT), FDG tutan lenfomalar için standart görüntüleme biyobelirteci olarak görülmektedir. Moleküler görüntülemedeki gelişmeler sayesinde, ^{18}F -FDG PET-BT sadece tanı ve evreleme için değil aynı zamanda lenfoma hastalarında yanıt değerlendirme içinde kullanılmaktadır (2, 3). Bazal maksimum standardize uptake value (SUVmax) prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılan ilk kantitatif PET-BT ölçümlerinden biridir. Tanı anı ve ara değerlendirmedeki PET-BT arasındaki SUV değişikliği yanıt değerlendirme ve prognoz açısından önemli bilgi vermektedir (4). SUV değişikliği gibi son zamanlarda tedavi sonucunu öngörmede Deauville skoru, metabolik tümör hacmi/ toplam tümör volüm yükü (MTV/TTVY) gibi diğer PET-BT ölçümleri de artan sıklıkla PET-BT çalışmalarında rapor edilmektedir. Deauville skoru, ara değerlendirme ve tedavi sonundaki PET-BT deki metabolik aktiviteyi gösteren 5 basamaklı bir belirteç olarak kullanılmaktadır (5). Deauville skoru olarak 1-2-3 tedaviye yanıt, 4-5 ise tedaviye yanıtsızlık olarak değerlendirilmektedir (6). TTVY'nin ise PFS ve OS ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (7). Fakat FDG PET-BT kullanarak TTVY'yi ölçmenin optimal yolu üzerinde bir fikir birliği yoktur (8).

1.2. Amaç

Hastanemizde 2010-2022 yılları arasında tanı almış HL ve NHL hastalarını dahil ettiğimiz bu çalışmada hastaların temel özelliklerini geriye dönük olarak araştırmak

ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörleri ortaya koyabilmek amaçlanmıştır. Primer sonlanım noktası olarak TTVY'nin PFS ve OS üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Lenfomaların tanınması, doğası ve etiyolojisi ile ilgili tartışmalar tıp tarihinin en büyüleyici bölümlerinden birini oluşturmaktadır. Yaklaşık 200 yıldır bilim insanları lenfomalar ile ilgili çeşitli keşiflerde bulunmuşlardır.

Klasik Hodgkin lenfoma ilk kez İngiliz patolog Thomas Hodgkin tarafından genç erişkinlerde genişlemiş servikal lenf bezleri, kilo kaybı ve ateşle ortaya çıkan ve birkaç ay içinde ölüme yol açan bir durum olarak 1832 yılında lenf bezlerinin birincil hastalığı olarak tanımlanmıştır. Ardından İngiliz Doktor Sir Samuel Wilks tarafından 1865 yılında hastalığa Thomas Hodgkin'nin adı verilmiştir (9-11). 1898'de Dorothy Reed Mendenhall ve 1902'de Carl Sternberg, lenf bezlerinin mikroskopik analizlerinde tipik Reed-Sternberg (RS) hücrelerini bulmuşlardır (12).

Burkitt lenfoma (BL) ise ilk olarak İrlandalı Cerrah Denis Burkitt tarafından Uganda'da çalışırken bu bölgede yaşayan çocukların bir kısmının yüzlerinde şekil bozukluğuna yol açan mandibular kitleler fark etmesi üzerine 1958 yılında tanımlanmıştır (13). Ardından Epstein ve arkadaşları 1964 yılında bir vakanın lenfoblastlarından yapılan hücre kültüründe Epstein-Barr virüs (EBV) partiküllerinin varlığını kanıtlamışlar ve bu virüsün lenfoma oluşumunda rol oynadığını ilk kez göstermişlerdir (14).

2.2. Tanım ve Epidemiyoloji

Lenfomalar, benzer tanısal özelliklere sahip olmakla birlikte klinik ve biyolojik olarak farklılık gösteren lenfatik sistemi ilgilendiren hematolojik malignansi türleridir. %10'u Hodgkin Lenfoma, %90'ı non-Hodgkin Lenfoma olacak şekilde ikiye ayrılır. HL B lenfositlerinden köken alan bir malignitedir. Lenf bezlerinin mikroskopik incelemesinde RS hücresi olarak bilinen çift nükleuslu B lenfositler karakteristik

özelliğidir. NHL ise olgun B, T ve doğal öldürücü (NK) lenfositlerden köken alabilen malignitedir. HL dan RS hücrelerinin olmaması ile ayırt edilebilirler.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi gelişmiş ülkelerde, HL tüm kanserlerin %0,4'ünü ve tüm kansere ilişkili ölümlerin %0,2'sini oluşturmakla birlikte 5 yıllık sağkalım ise %89.1'dir (15). NHL ise tüm kanserlerin %4,2'sini, tüm kansere bağlı ölümlerin %3,3'ünü oluşturmakta ve 5 yıllık sağkalım %73.8'dir (15).

HL insidans dağılımı iki pik gösterir. İlk pik genç erişkinlerde görülürken, ikinci pik 55 yaşından sonra görülür. Nodüler sklerozan alt tipi hariç HL erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. 2000-2017 yılları arasında Sağlam ve ark. 4239 lenfoma hastasını geriye dönük olarak taramış ve HL hastalarının tüm lenfoma vakalarının %19,7'sini oluşturduğu saptanmıştır (16). En sık klasik (cHL) alt tipi (%95) ve daha az sıklıkla nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) alt tipi görülür (%5).

NHL görülme yaşı dördüncü ve beşinci dekattır. Bazı alt formları olan küçük lenfositik lenfoma (KLL) yaşlılarda, lenfoblastik lenfoma genç erkeklerde, foliküler lenfomalar genç erişkin ve orta yaşlılarda, Burkitt lenfoma ise çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Sağlam ve ark. yaptığı çalışmada NHL hastalarının tüm lenfoma vakalarının %79.8'ini oluşturduğu saptanmıştır (16). En sık rastlanan NHL alt tipi diffüz büyük b-hücreli lenfomadır (DBBHL) (%30-58).

2.3. Etiyoloji

Herhangi bir Lenfoma vakası için genellikle altta yatan bir etiyoloji tanımlanmak zordur. Bununla birlikte, lenfomaya yatkınlık yaratan bir dizi çevresel, bulaşıcı ve genetik faktör tanımlanmıştır. Lenfoma türleri için risk faktörlerini değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olarak ikiye ayırabiliriz (Tablo 1).

Değiştirilemez risk faktörleri olan yaş ve cinsiyet epidemiyoloji kısmında yer verilmesi nedeni ile ayrıca bahsedilmeyecektir. En çok dikkat çeken etnik köken ile ilişkili fark ektranodal nazal tip NK/T hücreli lenfomanın (ENKL) Güney Asya ve Latin Amerika'nın bazı bölgelerinde artmış olmasıdır. Ailesel Lenfoma, vakaların sadece

küçük bir kısmını oluşturmaktadır ve günümüze kadar tutarlı bir kalıtım mekanizması tanımlanmamıştır. Kanser riskindeki kalıtsal faktörleri ölçmek için Lindelöf ve arkadaşlarının İsveç Kanser Kayıt Defteri'nde listelenen 1,283,047 kanser hastasını inceledikleri çalışmalarında, yüksek ailesel indeksli kanserler listesinde, gözü ve testisi etkileyen kanser türlerinin hemen arkasında HL'nin dördüncü sırada olduğu saptanmıştır (52 birinci derece akraba/8766 HL vakası). NHL'de ise bu oran 187 birinci derece akraba/32674 NHL vakası olarak saptanmıştır (17).

Tablo 1. Lenfomalarda risk faktörleri

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Yaş Cinsiyet Etnik köken Aile hikayesi Otoimmün hastalıklar İmmün baskılanma	Radyasyon Kimyasal madde maruziyeti Sitotoksik kemoterapi Sigara ve alkol Vitamin eksiklikleri

Otoimmün ve kronik inflamatuvar süreçler bağışıklık sisteminin kronik uyarılması yoluyla lenfoma riskini artırabilir ve potansiyel olarak düzensiz bir B hücresi klonuna yol açabilir. Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve çölyak hastalığı olan bireylerde DBBHL gelişme riski yüksektir. Ayrıca Sjögren sendromunun mukoza ile ilişkili lenfoma (MALT), çölyak hastalığının enteropati ilişkili T hücreli lenfoma açısından risk oluşturduğu bilinmektedir (18).

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte veya solid organ transplantasyonunu takiben immünosupresif tedavi gören hastalarda immün baskılamayla HL ve NHL lenfoma insidansı artar (19, 20). Ayrıca bir dizi enfeksiyöz ajanda spesifik lenfomalarla ilişkilidir (Tablo 2).

Enfeksiyöz, enflamatuvar süreçler gibi stresörler, herbisitler ve pestisitleri, mesleki çeşitli kimyasallara maruziyet, iyonize radyasyon bireyin genetik yapısıyla etkileşime girerek lenfoma gelişimine yol açarlar. Radyoterapi almış solid organ maligniteli hastalarda NHL riskinde artış mevcuttur (19). Ayrıca sitotoksik kemoterapi

alan kanser hastalarında yaşamın ilerleyen dönemlerinde NHL riskini artırdığı öne sürülmüştür (20).

Alkol tüketiminin Lenfoma riski üzerine etkisi hala büyük ölçüde belirsizdir. HL ve NHL için yapılan iki ayrı meta-analizde alkol tüketiminin lenfoma riski üzerinde olumlu bir rolü olduğuna dair nicel kanıtlar sunulmuş, fakat sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmasına işaret edilmiştir (21, 22). Sigara içimi primer santral sinir sistemi lenfoması, testis ve kutanöz DBBHL riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (23). Daha fazla sigara tüketen bireylerde Hodgkin lenfoma, olgun T hücreli malignite riskinin arttığı gösterilmiştir (24).

Güneşe maruziyet ile güçlü bir immün modülatör olan D3 vitaminin üretimindeki artış bazı NHL alt tiplerinin riskini azalttığı saptanmıştır (25).

Tablo 2. Enfeksiyöz ajanlar ile lenfoma riskinin arttığı durumlar

Enfeksiyöz Ajan	Lenfoma alt tipi
EBV	HL, BL, Post-transplant lenfoproliferatif bozukluk, Primer SSS lenfoması, nazal tip ENKL
HTLV-1	Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma
HIV	DBBHL, BL, Primer SSS lenfoması
HCV	Splenik marjinal zon lenfoması, lenfoplasmositik lenfoma
HHV-8	Primer effüzyon lenfoma, multisentrik Castleman hastalığı
HP	Gastrik MALT lenfoma
Borrelia burgdorferi	Cildin MALT lenfoması
Campylobacter jejuni	İntestinal MALT lenfoma

BL: Burkitt lenfoma, **DBBHL:** Diffüz büyük B hücreli lenfoma, **EBV:** Epstein-Barr virüsü, **ENKL:** Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HHV-8:** İnsan herpes virüsü-8, **HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü, **HL:** Hodgkin lenfoma, **HP:** Helikobakter pilori, **HTLV-1:** İnsan T hücre lenfotropik virüsü-1, **MALT:** Mukoza ile ilişkili lenfoma, **SSS:** Santral sinir sistemi

2.4. Sınıflandırma

İmmünoloji, patoloji gibi bilim dallarındaki gelişmeler süresince Lenfomaların sınıflandırılma sistemlerinin sayısı ve çeşitliliğinde de paralel gelişmeler oluşmuştur. Bununla birlikte farklı bölgelerde farklı sınıflandırma sistemleri uzun dönem kabul görmüş ve rekabet içinde olmuştur. Bu sınıflandırmalardan bazılarına; Avrupa'da Kiel sınıflandırması, Kuzey Amerika'da Lukes ve Colins sınıflandırması, İngiliz Ulusal Lenfoma Araştırma sınıflandırması, Dorfman'ın çalışma sınıflandırması örnek verilebilir. Uzun bir dönem klinik araştırmaların yürütülmesi ve karşılaştırmaların kolaylaştırılması için ortak dil benimsenmesi amacıyla girişimlerde bulunulmuş fakat galip gelen bir sınıflandırma sistemi olmamıştır. Tutarlı dil ve tekrarlanabilir tanıya yönlendiren modern bir sınıflandırma sistemi ihtiyacının devam etmesi nedeniyle Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu harekete geçmiş ve 1994 yılında tüm morfoloji, genetik ve moleküler bilim anlayışını içeren Revize Avrupa-Amerika Lenfoma (REAL) sınıflandırması yayınlanmıştır. Takibinde bu sistem Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasıyla güncellenmiş ve ortaya çıkan yeni sistem dünya çapında kabul edilen lenfoma sınıflandırma sistemi halini almıştır (12, 26-28)

Lenfomalar, HL ve NHL olarak ikiye ayrılır. HL, morfoloji ve immünofenotip temel alınarak cHL ve NLPHL olacak şekilde iki ana alt gruba ayrılır. NHL ise B-hücreli, T-hücreli ve NK-hücreli olarak ayrılır (28) (Tablo 3, 4).

Tablo 3. DSÖ Hodgkin Lenfoma sınıflandırması

Hodgkin Lenfoma
Nodüler lenfosit predominant lenfoma
Klasik Hodgkin lenfoma
Nodüler sklerozan tip
Miks tip
Lenfositten fakir tip
Lenfositten zengin tip

Tablo 4. DSÖ Non-Hodgkin Lenfoma sınıflandırması

B hücreli lenfomalar	T hücreli ve NK hücreli lenfomalar
Prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma	Pre-T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
B hücreli prolenfositik lösemi	T hücreli prolenfositik lösemi
Lenfoplazmasitik lenfoma/Waldenstrom makroglobulinemi	Blastik NK hücreli lenfoma
Splenik marjinal zon lenfoması	T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
Tüylü hücreli lösemi	Agresif NK hücreli lösemi
Plazma hücreli miyelom/plazmositoma	Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma
Mukoza ilişkili ektranodal marjinal zon lenfoması (MALT)	Ekstranodal nazal tip NK hücreli/T hücreli lenfoma
Nodal marjinal zon lenfoması	Enteropati tipi T hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma	Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Mantle hücreli lenfoma	Subkütan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	Mikozis fungoides/Sezary sendromu
Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma	Birincil kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Primer efüzyon lenfoma	Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma/lösemi	Periferik T hücreli lenfoma, tanımlanmamış
	Anaplastik büyük hücreli lenfoma

Lenfomaları morfolojik, genetik ve moleküler farklılıklarına göre sınıflandırabildiğimiz gibi klinikte agresif (yüksek dereceli) ve indolent (düşük dereceli) lenfomalar olarak ayrıca ikiye ayırabiliriz. Çoğu NHL alt tipi indolent karakterdedir. İndolent lenfomalar düşük proliferasyon hızına sahip olmaları nedeni ile kemoterapiye daha az duyarlıdırlar. Tedavi edilmemeleri halinde daha az tehlikeli olmakla birlikte indolent lenfomalarda kür şansı daha düşüktür. Lenfoma vakalarında tedavi hedefleri kür, hayatta kalma, yaşam kalitesini artırma ve palyasyon iken, indolent alt tiplerde aşırı tedaviden kaçınmakta göz ardı edilmemesi gereken bir hedeftir. İndolent lenfomalar aynı zamanda tanı anında ya da izlemde agresif lenfomalara dönüşebilirler. Bu duruma en güzel örnek Kronik lenfositik lenfomada Richter dönüşümü verilebilir.

2.5. Klinik Özellikler ve Fizik Muayene Bulguları

Lenfomalar klinikte daha sıklıkla ağrısız lenfadenopati (LAP) olarak kendini gösterir. Lenfadenopatiler indolent alt tiplerde yıllar içinde artıp azalabilir iken agresif alt tiplerde hızla artabilir. HL vakalarının yaklaşık %60'ında mediastinal, sol veya sağ servikal lenf nodlarında tutulum görülür. Azalan sıklıkla splenik, aksiller, abdominal, hiler veya inguinofemoral bölgelerde de tutulum görülebilir (29). NHL ise gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, deri ya da spesifik alt tiplerde vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanabilir.

Lenfomalar tutulum bölgesine göre farklı semptomlar ile prezente olabilirler. Mediastinel tutulumda öksürük, nefes darlığı, retrosternal ağrı olabileceği gibi plevra veya perikard invazyonu ile ilişkili efüzyon tabloları gelişebilir. Ekstranodal bölgeler olan karaciğer ve splenik tutulumda assit, kemik iliği tutulumunda anemi, sık enfeksiyon, kanama diyatezi, SSS tutulumunda nörolojik semptomlar görülebilir (30, 31). Mediastinal ya da intraabdominal kitleler oldukça büyüyebilir ve en büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da PAAG'de torakal 5-6 intervertebral disk seviyesinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü geçen mediastinal kitleler Bulky hastalığı olarak sınıflandırılır. Bu kitleler bası etkisi ile onkolojik acil durumlar olan superior vena kava sendromu veya epidural omurilik kompresyonu gibi tablolara neden olabilirler (32).

Nodal ve ekstranodal tutulum dışında B semptomları olan 38,3°C'yi aşan ateş, gece terlemesi veya son 6 ayda vücut ağırlığının >%10'u oranında açıklanamayan kilo kaybı gibi sistemik bulgular görülebilir. Yorgunluk, kaşıntı ve alkole bağlı ağrı daha az sıklıkla görülen klinik bulgular olabilir. HL'de paraneoplastik serebellar dejenerasyon, NHL ve HL'de dermatomiyozit veya polimiyozit paraneoplastik sendrom olarak görülebilir (33). Bu bulgular patognomonik bilgi sağlayabileceği gibi prognoz ve nüks hastalık açısından yol gösterici olabilir.

Lenfoma şüphesi olan her vakaya detaylı sistemik fizik muayene yapılması tanı, prognoz ve evreleme açısından en az hasta öyküsü kadar kıymetlidir. Erişilebilir

lenf nodlarının sayısı, büyüklüğü, kıvamı, hassasiyeti kaydedilmelidir. HL'de periferik yerleşimli ağrısız ve lastik kıvamlı, NHL'de ise ağrısız ve sert LAP görülür. SVKS açısından venöz dolgunluk, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve ek toraks patolojileri açısından detaylı kardiyak ve solunum muayenesi, organomegali, asit açısından karın muayenesi, SSS tutulumu açısından detaylı nörolojik muayene mutlaka yapılmalıdır.

Sonuç olarak klinik özelliklerin değerlendirilmesinde kapsamlı bir öykü ve fizik muayene önemlidir. Hasta öyküsünde lenfomalar açısından risk faktörleri olan cinsiyet, yaş, meslek, etnik köken, ek hastalıklar (otoimmün hastalıklar vb), solid organ transplantı, kronik enfeksiyonlar, radyasyon maruziyeti, malignite (varsa kemoterapi detayları), sigara/ alkol kullanımı, kimyasal madde maruziyeti ve aile hikayesi de mutlaka sorgulanmalıdır.

2.6. Laboratuvar ve Görüntüleme bulguları

Lenfoma hastalarında laboratuvar ve görüntüleme değerlendirmeleri etiyoloji, tanı, klinik durum, tedavi seçenekleri ve prognoz açısından fikir verebilir. Tanı ve tedavi öncesi önerilen laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tam kan sayımı ve periferik yaymada saptanacak olan patolojiler kemik iliği tutulumu veya otoimmün süreçler hakkında bilgi verebilir. Lökositoz, lenfopeni ve anemi kötü prognoza işaret edebilir (34). Hastalık tutulumu ve diğer patolojilerin ekarte edilmesi açısından kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinin (KİAB) uygulanması gerekebilir. ESR gibi enflamatuvar belirteçler tanı anında yüksek saptanabilir ve prognoz, hastalık yanıtının değerlendirilmesinde bir laboratuvar belirteci olarak kullanılabilir.

Yüksek gradeli lenfomalarda tümör hücrelerinin masif parçalanması ile ortaya çıkan ve onkolojik bir acil olan tümör lizis sendromu (TLS); hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve ürik asit yüksekliği, böbrek fonksiyon testlerinde

anormallik ile kan biyokimyasında saptanabilir. Organ tutulumu olan hastalarda böbrek fonksiyon testleri veya karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanabilir. Tümör yükü ile doğrudan ilişkili olan beta-2 mikroglobulin (B2M) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin yüksek saptanması ileri hastalık evresine işaret edebileceği gibi aynı zamanda kötü prognoz belirteci olarak da kullanılmaktadır (35).

Tablo 5. Tanı, tedavi öncesi ve izlemde önemli laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri

Laboratuvar	Görüntüleme
Tam kan sayımı	Elektrokardiyografi (EKG)
Periferik yayma	Ekokardiyografi (EKO)
Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)	Posteroanterior akciğer grafisi (PAAG)
Kan biyokimyası	Kontrastlı boyun/toraks/abdomen BT
Tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4 (sT4)	Pozitron Emisyon Tomografisi Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)
Viral seroloji	Kranial manyetik rezonans (MR)
Beta-HCG	Gastrointestinal (GI) endoskopik inceleme
Beyin omurilik sıvı (BOS) incelemesi	Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi

Tiroid veya hipotalamik/hipofiz bölgelerin ışınlanması sonrasında primer veya santral hipotiroidizm, tiroidit, Graves hastalığı, benign adenomlar, multinodüler guatr ve radyoterapinin neden olduğu tiroid karsinomunu içeren tiroid bozukluğu gelişebilir (36). Tiroid veya kraniyal ışınlama uygulanan tüm hastalarda tiroid fonksiyonlarının tanıda, tedavi öncesinde ve takipte kontrol edilmesi bu patolojilerin saptanması adına yol gösterici olacaktır.

Bazı enfeksiyöz ajanlar spesifik lenfoma alt tipleri ile ilişkili olması sebebi ile serolojik değerlendirme etiyoloji açısından yardımcı olabilir (Tablo 2). Bunun yanı sıra immünokemoterapi sonrası HBV reaktivasyon riski olması sebebi ile tedavi öncesi viral serolojinin değerlendirilmesi önemlidir.

Gebe lenfoma hastalarında kemoterapi sonrası kötü obstetrik ve neonatal komplikasyon riski yüksek olması nedeni ile tanı ve tedavi öncesi doğurganlık

çağındaki kadınlarda beta-HCG'ye mutlaka bakılmalıdır (37). Gebe vakalar yüksek riskli hastalara hizmet veren obstetrik merkezlere tedavi ve takip için yönlendirilmelidir. Ayrıca immünokemoterapi ve radyoterapi ilişkili infertilite riski⁽³⁸⁾ nedeni ile genç hastalara fertilité ile ilgili gerekli danışmanlıklar tedavi öncesi verilmelidir.

Kardiyak ve pulmoner fonksiyonların tedavi öncesinde tetkik edilmesi tedavi rejimi seçiminde, immünokemoterapi ve radyoterapi ilişkili toksisite takibinde önem arz etmektedir (39-42).

Lenfoma hastalarında mediastinel kitle, hiler LAP, perikardiyal/plevral efüzyon gibi patolojilerin saptanmasında PAAG kullanılabilir. Hastalık evreleme, organ tutulumlarını saptama, tedavi rejimi belirleme, tedavi yanıtı ve/veya nüks/rezidü hastalık değerlendirme adına lenfoma alt tipine uygun kontrastlı boyun/toraks/abdomen BT ve/veya PET-BT kullanılabilir (2).

SSS tutulumu kuşkusu halinde BOS incelemesi ve kranial MR planlanabilir. GI tutulum kuşkusu halinde ise endoskopik incelemelerin yapılması gereklidir. Lenfoma alt tiplerine göre bu değerlendirmeler arttırılıp azaltılabilir.

2.7. Tanı

Lenfoma yönetimi doğru ve kesin tanı ile başlar. Kesin tanı için iyi bir öykü ve fizik muayene ile laboratuvar, görüntüleme ve patoloji bulguları da önemlidir. Patolojik tanı DSÖ'nün sınıflandırmasına göre; morfolojik, immünohistokimya, moleküler ve akım sitometrisine (FLOW) dayalı lenf nodu biyopsisi kullanılarak konulmalıdır (43). Biyopsinin tanısal kalitesinin yüksek olması için mümkün olduğunca hastalık aktivitesinin en fazla olduğu lenf nodunun seçilmesi uygundur. Biyopsi alınacak bölgeye karar verildikten sonra lenf nodu biyopsisi; ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB), kor biyopsi, insizyonel/kama biyopsi veya eksizyonel biyopsi teknikleri ile alınabilir. Lenf nodu mimarisi, hücrel morfoloji, immünohistokimya ve moleküler özelliklerin değerlendirilmesi ve yüksek tanı kalitesi için ne kadar yeterli doku

alınabilirse o kadar iyidir. Bu yüzden biyopsi seçenekleri arasında en avantajlı teknik eksizyonel biyopsidir. Fakat belirli lenfoma türlerinin tanısında ve nüks hastalık tayininde İİAB tekniği de kullanılabilir (44).

DSÖ'nün sınıflandırmasında HL iki alt tipe ayrılır (Tablo 3). Bu iki alt tip baskın malign hücrelerin önemli ölçüde farklılık gösteren morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ile birbirinden ayrılır. cHL alt tipinde baskın hücreler RS hücreleridir. RS hücreleri bazofilik sitoplazma ve iki loblu çekirdeğe sahiptirler. PAX5 (B hücre göstergesi, %95 boyanma), CD30 (%100), CD15 (%75-80), CD20 (%30-40) eksprese eder, CD45 eksprese etmezler (45) (Tablo 6). RS hücrelerinin bulunduğu stromanın hücresel morfolojisine göre cHL; nodüler sklerozan, miks, lenfositten fakir ve lenfositten zengin olacak şekilde dört alt gruba ayrılır. NLPHL alt tipinde ise lenfositik ve/veya histiyositik RS (LH) hücreleri baskın hücrelerdir. LH hücreleri çoğunlukla tek büyük çekirdekli ve geniş soluk sitoplazmalı büyük hücrelerdir. Çekirdekleri katlanmalar gösterir bu yüzden hücreler patlamış mısıra benzetilerek "popkorn" hücre olarak da adlandırılırlar. LH hücreleri CD20-CD45 eksprese eder, ancak CD15-CD30 eksprese etmezler (46) (Tablo 6).

DSÖ'nün sınıflandırmasında NHL, B-hücreli ve T/NK-hücreli lenfomalar olarak temelde ikiye ayrılır (Tablo 4). Bu alt tiplerin bütüncül tartışması bu tezin kapsamı dışında olması nedeni ile seçilmiş alt tipler temel özellikleri ile tartışılacaktır.

DBBHL klinik olarak agresif seyreden ve NHL'nin en sık rastlanan histolojik alt tipidir. Batı ülkelerinde en sık görülen lenfoma türü olmakla birlikte yeni tanıların %30'undan fazlasını oluşturmaktadır (15). Sağlam ve ark. yaptığı çalışmada Türkiye'de tüm lenfoma vakalarının %24,6'sını, agresif B hücreli NHL vakalarının ise %72.2 sini oluşturduğu saptanmıştır (16). Bu lenfomanın başlangıçta tek bir hastalık olduğu düşünülse de moleküler özelliklerine ve EBV/HIV ilişkisine göre çeşitli alt grupları tanımlanmıştır (28). Morfolojik olarak sıklıkla yüksek mitotik orana sahip malign lenfoid hücre proliferasyonu ve değişken sayıda normal T hücreleri ile kendini gösterir, CD20 eksprese eder (47) (Tablo 6). Ayrıca germinal merkez B-hücre benzeri ve aktive B-hücre benzeri olarak immünohistokimyasal ve MYC, BCL2 ve/veya BCL6

gen rearanjmanları gibi moleküler özelliklerinin ayırt edilmesi kötü prognostik faktörlerin belirlenmesi ve tedavi rejimlerinin seçilmesi adına önemlidir (48).

Foliküler lenfoma (FL) klinik olarak indolen seyreden NHL alt tipidir. ABD’de en yaygın ikinci lenfomadır ve tüm lenfomaların yaklaşık %20’sini oluşturur (15). Sağlam ve ark. yaptığı çalışmada Türkiye’de tüm lenfoma vakalarının %7,4’ünü, indolen B hücreli NHL vakalarının ise %28,4’ünü oluşturduğu saptanmıştır (16). Morfolojik olarak FL, yüksek büyütme alanı başına sayılan sentroblast sayısına göre alt gruplara ayrılır. Malign hücreler CD20 ve CD10 eksprese ederken CD5 eksprese etmezler (49). Yaygın hastalığa rağmen çoğu FL vakası asemptomatiktir ve genellikle ileri evrede tanı alırlar. Hastalık seyri boyunca yılda yaklaşık %2 oranında agresif bir lenfomaya dönüşüm ihtimali vardır (50).

Marjinal zon lenfoma (MZL) klinik olarak indolen seyreden bir NHL alt tipidir. ABD’de en yaygın üçüncü lenfomadır ve tüm lenfomaların yaklaşık %8’ini oluşturur (51). Sağlam ve ark. yaptığı çalışmada Türkiye’de tüm lenfoma vakalarının %4,8’ini, indolen B hücreli NHL vakalarının ise %18,5’ini oluşturduğu saptanmıştır (16). Splenik, MALT tipi ektranodal, Nodal ve Primer kutanöz MZL olmak üzere farklı alt gruplar içerir (28). Splenik MZL (SMZL) genellikle splenomegali, pansitopeni ve lenfositoz, Ektranodal MZL ise sıklıkla mide, deri ve tükürük bezleri gibi ektranodal dokuları içeren klinik tablolar ile prezente olabileceği gibi vakaların bir kısmında soğuk aglütinin hastalığı, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, edinilmiş von Willebrand hastalığı veya edinilmiş C1-esteraz inhibitörü eksikliğinin bir sonucu oluşsn anjiyoödem gibi otoimmün tablolar görülebilir. Malign hücreler CD20 eksprese ederken CD5, CD23 eksprese etmezler (Tablo 6). MALT tipi ekstra nodal MZL’de BIRC3 ve MALT1 geninin füzyonundan kaynaklanan bir t(11;18) translokasyonu yaygın olarak saptanır ve HP’ye yönelik tedaviye zayıf yanıt göstergesidir (52). Ayrıca t(4;18), 3, 6, 13, 18 numaralı kromozomları içeren translokasyonlar MALT lenfoma tiplerinde görülebilir (53, 54).

Mantle hücreli lenfoma (MHL) klinik olarak indolen seyreden nadir bir NHL alt tipidir. ABD’de tüm lenfomaların yaklaşık %7’sini, tüm NHL vakalarının %5’ini

oluşturmakta ve erkeklerde kadınlara göre 3:1 oranında daha sık görülmektedir (55). Sağlam ve ark. yaptığı çalışmada Türkiye’de tüm lenfoma vakalarının %3,2’sini, indolen B hücreli NHL vakalarının ise %12,2’sini oluşturduğu saptanmıştır (16). Ekstra nodal tutulum yaygındır. Vakaların çoğunda kemik iliğini ve gastrointestinal sistem tutulumu görülür. Malign hücreler CD19, CD20, CD22, CD79a, CD5 eksprese ederken CD23, CD10 ekprese etmezler. Moleküler özellik olarak Siklin D1 pozitif, BCL6 negatif olması ile de diğer NHL alt tiplerinden ayrılır (55) (Tablo 6). SOX11 ve P53 gibi moleküler özelliklerinin ayırt edilmesi kötü prognostik faktörlerin belirlenmesi açısından önemlidir (56, 57).

T/NK hücreli lenfomalar genellikle nodal tutulumla ortaya çıkar, ancak GI sistem, üst solunum yolu, cilt ve karaciğer gibi ektranodal tutulum da görülebilir. Hemofagositik sendrom gelişebilir. Periferik T hücreli lenfoma (PTHL) T/NK hücreli NHL alt tipidir (Tablo 3). PTHL ABD’de NHL vakalarının %5 ila %10’unu oluşturan heterojen bir hastalık grubudur. Sağlam ve ark. yaptığı çalışmada Türkiye’de tüm lenfoma vakalarının %17,6’sını T lenfomalar oluşturur. PTHL ise tüm lenfomaların %2,3’ünü, T lenfomaların ise %12,9’unu oluşturur (16). PTHL morfolojik, immünohistokimyasal farklılıklar gösterdiği gibi klinik olarak indolen hastalıktan agresif hastalığa kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. Bazı alt gruplarda standart veya vakaya özel tedavi seçenekleri mümkünken bazı alt gruplarda tedavi seçenekleri çok kısıtlıdır. Malign hücreler CD3 eksprese ederken CD20 eksprese etmezler. Tanısal ve prognostik açısından moleküler ek testler önerilir (Tablo 6).

Tablo 6. Yaygın Lenfoma alt tiplerinin özellikleri

Alt tip	İmmünohistokimya	Moleküler özellik
Klasik HL	CD15+, CD30+, CD45-	Değişken
Nodüler lenfosit baskın HL	CD20+, CD45+, CD15-, CD30-	Değişken
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	CD20+	BCL2, BCL6, cMYC
Foliküler lenfoma	CD20+, CD10+, CD5-	BCL2
Küçük hücreli lenfoma	CD20+, CD5+, CD23+	V geni, p53, +12, 11q-
Periferik T hücreli lenfoma, tanımlanmamış	CD20-, CD3+	Değişken
Mantle hücreli lenfoma	CD20+, CD5+, CD23-, CD10-	Siklin D1
Mukoza ilişkili ektranodal marjinal zon lenfoma	CD20+, CD5-, CD23-	BCL10, MALT1
Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma	CD20+	Değişken
Anaplastik büyük T hücreli lenfoma	CD20-, CD3+, CD30+, CD15-, EMA+	ALK
Lenfoblastik (T/B) lenfoma	B hücreli: CD19+	Değişken
	T hücreli: CD3+	TCL 1-3
Nodal marjinal zon lenfoma	CD20+, CD5-, CD23-	+13, +18
Burkitt lenfoma	CD20+, CD10+, CD5-	cMYC

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz, **BCL:** B hücre lenfoma geni, **CD:** Hücre yüzey molekülü, **EMA:** Epitelyal membran antijeni, **HL:** Hodgkin lenfoma, **MALT1:** Mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoma translokasyon proteini 1, **TCL:** T-hücreli lösemi/lenfoma onkogeni

2.8. Evreleme ve Risk Belirleme

Doğru ve kesin tanıdan sonra Lenfoma vakalarında uygun tedavi yönteminin belirlenmesi için önemli diğer basamaklar evreleme ve risk değerlendirmedir. Evreleme ve risk belirlemek için B semptomlarının varlığı veya yokluğu, performans gibi klinik; LDH, B2M, ESR ve BOS incelemesi gibi laboratuvar, hastalık tutulumunu saptamak için BT, PET-BT, Kranial MR, KiAB, GI endoskopik inceleme gibi görüntüleme

ve invaziv işlemlerin lenfoma alt tipine uygun olacak şekilde değerlendirilmesi gereklidir.

Tablo 7. Ann Arbor evreleme sistemi

Evre I	Tek lenf nodu bölgesi (I) Tek ektranodal alan (IE)
Evre II	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf nodu bölgeleri (II) Diyafragmanın tek tarafında lokal ektranodal yayılımı birlikte bir ya da daha fazla lenf nodu bölgesi (IIE)
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgeleri (III) Lokal ektranodal yayılım eşlik ediyorsa (IIIE) Dalak tutulumu varsa (IIIS) Lokal ektranodal tutulumla dalak tutulumu eşlik ediyorsa (IIISE)
Evre IV	Eşlik eden lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ektranodal organın yaygın (multifokal) tutulumu
Herhangi bir evre	
A	Sistemik semptom yok
B	B semptom varlığı
E	Ektranodal tutulum
X	Bulky hastalık >7 cm

Ann Arbor evreleme sistemi 1971'de HL için geliştirilmiş ve daha sonra NHL içinde uyarlanmıştır (Tablo 7) (58). Evreleme sistemi lenf nodu gruplarının tutulum derecesine dayanmaktadır. Evre I, tek bir lenf nodu grubu tutulumu; evre II, diyaframın aynı tarafında bulunan çoklu lenf nodu gruplarının tutulumu; evre III, diyaframın hem üstünde hem de altında lenf nodu gruplarının tutulumunu ifade eder. Evre IV ise bitişik olmayan ektranodal tutulumu içerir; akciğer nodülleri veya kemik iliği tutulumu gibi. "E" değişkeni ise bir ektranodal bölgeye doğrudan uzanımını ifade eder. "B" değişkeni ise daha agresif hastalık veya daha kötü prognoz göstergesi olan B semptomlarının varlığını ifade eder. Lugano sınıflandırma sistemi ise Ann Arbor evreleme sisteminin PET-BT görüntüleme tekniği ile birleştirilerek modifiye edilmiş halidir.

HL evrelemesi tanımlanmış klinik risk faktörleri dikkate alınarak Ann Arbor sınıflamasına göre yapılır (Tablo 7). Ann Arbor sınıflaması ve klinik olumsuz faktörler (Tablo 8, Tablo 9) ile hastalar üç kategoriye ayrılır;

- Erken evre (iyi risk): Ann Arbor Evre 1-2 ve herhangi bir olumsuzluk faktörü olmayan
- Erken evre (kötü risk): Ann Arbor Evre 1-2 ve olumsuzluk faktörlerinden herhangi biri olan (Tablo 8)
- İleri evre: Ann Arbor Evre 3-4 hastalık olarak sınıflandırılır. İleri evre HL vakalarında risk belirlemek için uluslararası prognostik skorum sistemi (IPS) kullanılır (Tablo 9) (34, 59)

Tablo 8. Evre I ve II Hodgkin lenfoma vakalarında olumsuz faktörler

Risk Faktörü	GHSG	EORTC	NCCN
Yaş	-	≥50	-
ESR ve B semptomu	>50 mm/s, asemptomatik veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s, asemptomatik veya >30 mm/s ve B semptomu var	>50 mm/s veya Herhangi bir B semptomu varlığı
Mediastinal kitle	MMR>0,33	MTR>0,35	MMR>0,33
Nodal alan sayısı	≥3	≥4	≥4
Ekstranodal lezyon	Var	-	-
Bulky hastalık	-	-	>10 cm

EORTC: Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **GHSG:** Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group), **MMR:** Mediasten kitle oranı, **MTR:** Mediasten toraks oranı, **NCCN:** Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (National Comprehensive Cancer Network)

NHL evrelemesi Ann Arbor sınıflamasına göre yapılır (Tablo 7). Evrelemenin esas amacı, tedavi seçeneklerinden fayda görebilecek lokalize hastalığı olan hastaları belirlemektir. Çünkü vakaların çoğu daha yaygın bir hastalık ile karşımıza çıkar ve tanı anında lokalize hastalık saptanması nispeten daha azdır. Bu nedenle tedavi sonucu evrelemeden ziyade hastalığın histolojik özelliklerine ve risk faktörlerine bağlıdır. Risk faktörleri, genellikle klinik faktörlerden oluşan ve NHL alt tiplerine özgü kötü

prognostik özelliklerin belirlenmesi ile ortaya çıkan faktörlerdir. Bu risk faktörleri kullanılarak, tedavi sonucunu ön görmek ve en yüksek risk altındaki vakaları belirlemek için NHL alt tiplerine özgün prognostik faktör skorlama sistemleri geliştirilmiştir (60). Bu skorlama sistemleri dışında gen ekspresyon profillemesi ve diğer moleküler mekanizmalar da yüksek riskli hasta alt gruplarını belirlemek için kullanılmaktadır (61-63). Seçilmiş NHL alt tiplerinin prognostik faktör skorlama sistemlerinin temel özellikleri tartışılacaktır.

Tablo 9. İleri evre Hodgkin lenfoma vakalarında IPS sistemi

IPS-7	Puan	IPS-3	Puan
Albümin<4 gr/dL	1	Yaş≥45	1
Hemoglobin<10,5 gr/dL	1	Hemoglobin<10,5 gr/dL	1
Erkek cinsiyet	1	Ann Arbor evre IV hastalık	1
Yaş≥ 45	1		
Ann Arbor evre IV hastalık	1		
Lökositoz (Lökosit>15.000/mm ³)	1		
Lenfopeni (Lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/mm ³)	1		
Skor			
0-2 puan düşük risk		0 puan düşük risk	
3-4 puan orta risk		1-2 puan orta risk	
5-7 puan yüksek risk		3 puan yüksek risk	

IPS: Uluslararası prognostik skorlama sistemi

DBBHL hastalarının tedavi sonucu, Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) adı verilen risk değerlendirme sistemine dayanır (Tablo 11) (60). Bu sistemde 60 yaşın üzerinde olmak, artmış serum LDH düzeyleri, ileri evre hastalık ve düşük ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)) performans skoru kötü prognostik faktörler olarak tanımlanır (Tablo 10). Hastalığın evresi ve IPI skoru tedavi seçiminde yol göstericidir.

FL hastalarının tedavi sonucu, Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) adı verilen risk değerlendirme sistemine dayanır (Tablo 12) (64). Bu sistemde hastanın yaşı, tedavi öncesi serum LDH düzeyi, hemoglobin (Hb) değeri,

hastalığın evresi ve tutulan lenf düğümü sayısı kötü prognostik faktörler olarak tanımlanır ve klinikte hasta yönetimi için daha çok tercih edilir. FLIPI2 ise bu sistemin basitleştirilerek modifiye edilmiş halidir (Tablo 12) (65). Tedavi sonucu ayrıca histolojik derece ile de ilişkilidir. Düşük ve orta riskli FL vakaları tipik olarak çok yavaş seyrederken, yüksek riskli vakalar daha agresif bir fenotipe sahip olabilir (66).

Tablo 10. ECOG Performans Skoru

Aktiftir	0
Zor fiziksel aktivitede kısıtlıdır	1
Semptomatik ama günlük aktivitelerini yapabilir	2
Günün yarısından çoğunu yatakta geçirir ve günlük aktiviteleri kısıtlıdır	3
Yatağa bağımlıdır	4

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group)

Tablo 11. DBBHL Uluslararası Prognostik İndeksi

Risk Faktörleri	Puan
Yaş>60	1
LDH>Normal serum değeri	1
Ann Arbor evre III-V	1
Performans (ECOG≥2)	1
>1 Ekstranodal bölge tutulumu	1
Kİ, SSS, karaciğer, Gİ kanal veya akciğerden herhangi biri	1
Skor	
0-1 puan düşük risk	
2 puan düşük-orta risk	
3 puan yüksek-orta risk	
4-5 puan yüksek risk	

DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, **ECOG:** Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group). **Gİ:** Gastrointestinal, **Kİ:** Kemik iliği, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **SSS:** Santral sinir sistemi

MZL hastalarının tedavi sonucu her alt tipine göre farklılık gösterir. Ekstranodal MZL için Uluslararası Ekstranodal Lenfoma Çalışma Grubu tarafınca oluşturmuş prognostik skora sistemi olan MALT-IPi (>70 yaş, Ann Arbor evre III

veya IV ve yüksek LDH) kullanılabilmektedir (67). Splenik MZL için SMZL çalışma grubu tarafınca oluşturulmuş HPLL (Hb değeri, trombosit sayısı, LDH seviyesi ve ektranodal LAP) modeli kullanılabilmektedir (68). Nodal MZL için ise oluşturulmuş bir prognostik skorlama sistemi mevcut değildir. FLIPI bu vakalar için valide edilmemiştir ancak düşük ve yüksek riskli vakaların belirlenmesi için kullanılabilmektedir (69). Fakat bu prognostik skorlama sistemlerine göre tedavi yönetimine karar verildiğini gösteren yeterli veri bulunmamaktadır.

MHL hastalarının tedavi sonucu Mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (MIPI) adı verilen risk değerlendirme sistemine mevcuttur (70). Fakat 2016 yılında MIPI (Yaş, ECOG, LDH, Lökosit) ve Ki-67 proliferasyon indeksine (sınır değeri ≥ 30) göre MIPI-c isimli yeni ve daha güçlü prognostik skorlama sistemi oluşturulmuştur (71).

T/NK hücreli lenfomalarda tüm lenfomalarda olduğu gibi evreleme için Ann Arbor sistemi tercih edilmektedir (Tablo 7) (72).

Tablo 12. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi

FLIPI	Puan	FLIPI-2	Puan
Yaş>60	1	Yaş>60	1
Ann Arbor evre III-IV	1	Hb<12g/dL	1
Hb<12 g/dL	1	Yüksek B2M	1
LDH>Normal serum değeri	1	Kitle>6 cm	1
>4 lenf nodu bölgesi	1	Kemik iliği tutulumu	1
Skor			
0-1 puan düşük risk		0-1 puan düşük risk	
2 puan orta risk		2 puan orta risk	
>3 puan yüksek risk		3-5 puan yüksek risk	

Hb: Hemoglobin, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **B2M:** Beta-2 mikroglobin

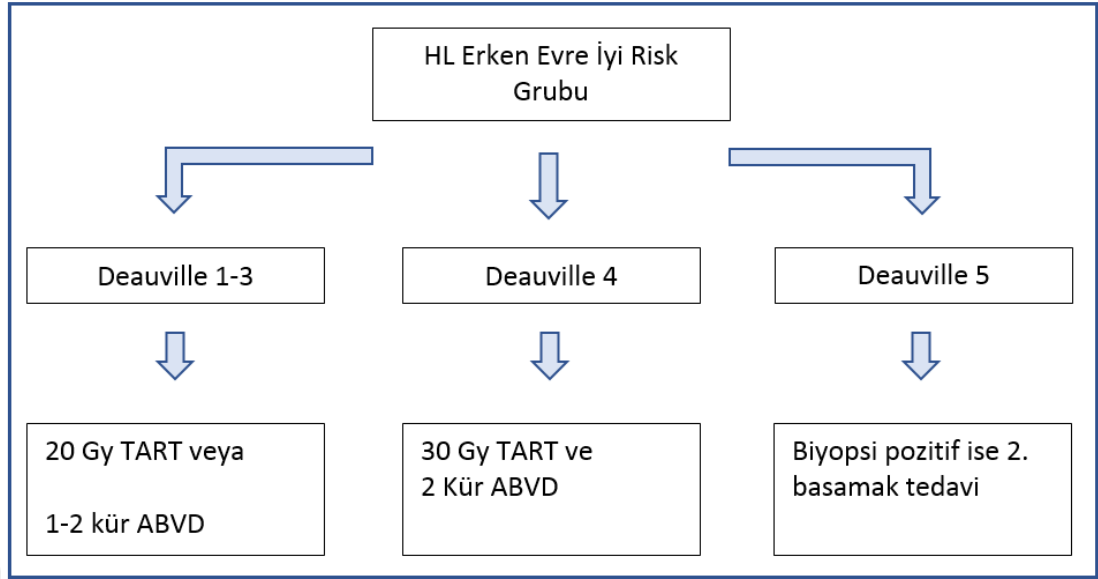
2.9. Hastalığın Yönetimi

Tedavi planı öncesi değerlendirmeler olarak mutlaka etiyolojik sorgulama, klinik özellikler, olumsuz risk faktörlerini içeren iyi bir anamnez alınmalı ve hastalık tutulumu için iyi bir FM yapılmalıdır. Tanı, klinik durum, tedavi seçenekleri ve prognoz açısından anamnez ve FM, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile desteklenmelidir. Hastalığın tedavi öncesi yönetimi *2.5 Klinik Özellikler ve Fizik Muayene bulguları* ve *2.6 Laboratuvar ve Görüntüleme bulguları* bölümlerinde detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

2.9.1. Hodgkin Lenfoma Tedavi

HL hastalarında tedavi rejiminin belirlenmesindeki en önemli basamaklar bölüm 2.8. *Evreleme ve Risk Belirleme* başlığında detaylıca bahsedildiği gibi hastalık evresinin ve olumsuz risk faktörlerinin belirlenmesidir. Hastanın grubu belirlendikten sonra uygun olan tedavi rejimi ile hastalık yönetimi yapılmalıdır.

HL erken evre iyi risk grubunda temel yaklaşım kemoterapi (KT) ve tutulu alan radyoterapi radyoterapi (TART) kombinasyonlarıdır. Bu standart tedavi yaklaşımlarını içeren 4 farklı çalışma bulunmaktadır. HD10, HD16, H10 çalışmalarının F kolu ve RAPID çalışmalarıdır (73-76). Bu çalışmalar ışığında GHSG'ye göre ektranodal tutulum olmayan, tutulu alan sayısı ≤ 2 ve ESR <50 mm/saat olan iyi risk grubunda genel uygulama olarak; 2 kür adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin (ABVD) içeren KT kombinasyonu ardından ara PET-BT Deauville skoru (DS) 1-3 olan hastalara 20 Gy TART verilmesi, DS 4 olan hastalara 2 kür ABVD daha verilip 30 Gy TART ile tedavi sonlandırılması, DS 5 olan hastalara ise re-biyopsi önerilir. Re-biyopsi sonucu lenfoma tutulumu ile uyumlu ise refrakter kabul edilmesi ve 2. sıra tedaviye geçilmesi önerilmektedir (76) (Şekil 1).



Şekil 1. Hodgkin lenfoma Erken Evre İyi Risk Grubu tedavi algoritması

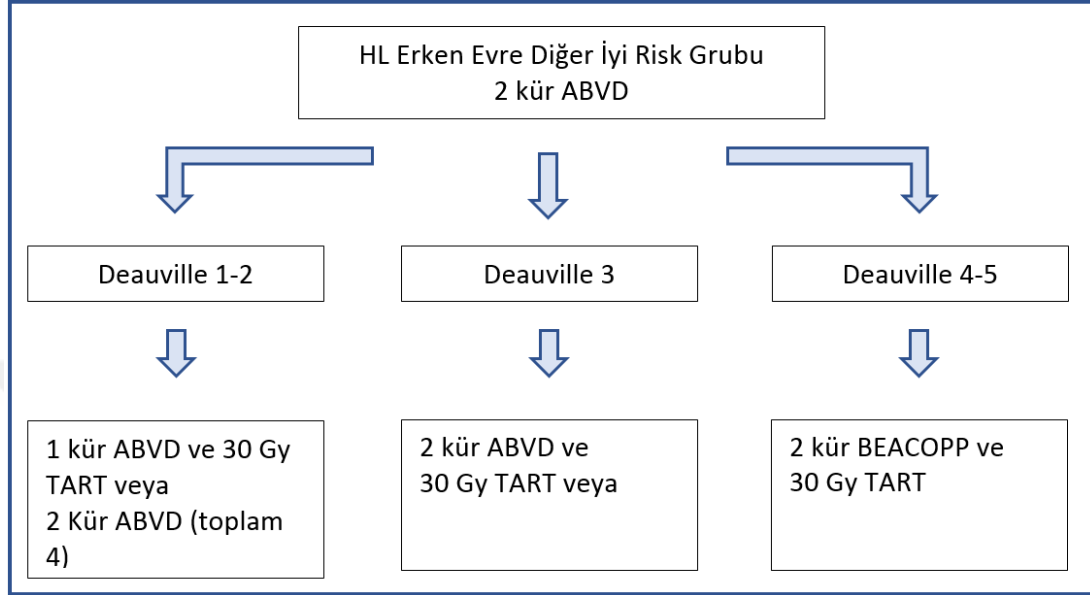
HL: Hodgkin lenfoma; **TART:** Tutulu alan radyoterapi; **ABVD:** Adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin

HL erken evre diğer iyi risk grubunda (ekstranodal tutulum yok, tutulu alan 2 ve daha az ise, ESH 50 mm/saat altında olan hastalar haricinde) genel uygulama olarak; 2 kür ABVD sonrası DS 1 veya 2 ise tedaviye 1 kür ABVD + TART (75), DS 3 ise 2 kür ABVD + TART (74), DS 4 veya 5 ise 2 kür yüksek doz bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon (BEACOPP) içeren kombine KT + TART eklenmesi önerilir (75). DS 4 olan hastalarda 2 kür daha ABVD verildikten sonra tekrar PET-BT değerlendirmesi yapılması ve DS 1, 2 veya 3 olan hastalarda toplam tedavini 6 kür ABVD ile tamamlanması önerilir (Şekil 2).

2 kür ABVD sonrası DS 1 veya 2 olan vakalarda; meme, tiroid gibi sekonder kanser riski yüksek ise RT uygulanmadan ABVD'nin 4 küre tamamlanması diğer tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (77).

HL erken evre kötü risk grubunda genel uygulama olarak; 2 kür ABVD ardından PET-BT ile ara değerlendirme önerilir. DS 1,2 veya 3 olan vakalarda 2 kür ABVD + TART veya 4 kür AVD +/- TART uygulaması (78), DS 4 veya 5 olan vakalarda ise 2 kür yüksek doz BEACOPP + TART uygulanması önerilir. DS 4 olan vakalara 2 kür daha ABVD verip

tekrar edilen PET-BT değerlendirme sonucu DS 1,2 veya 3 olan hastalarda 6 kür ABVD ile tedavi tamamlanması önerilir. DS 5 olan hastalarda biyopsi tekrarı ve hastalık tutulumu saptanırsa refrakter hastalık protokolü uygulanması önerilir (76, 77) (Şekil 3).

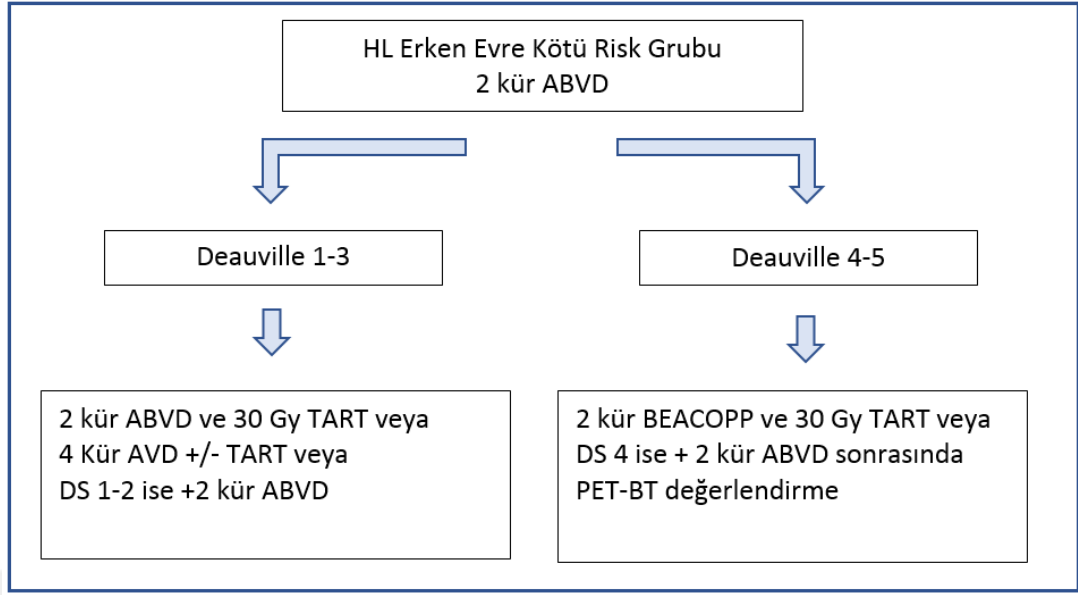


Şekil 2. Hodgkin lenfoma Erken Evre Diğer İyi Risk Grubu tedavi algoritması

HL: Hodgkin lenfoma; **TART:** Tutulu alan radyoterapi; **ABVD:** Adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin; **BEACOPP:** Bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon

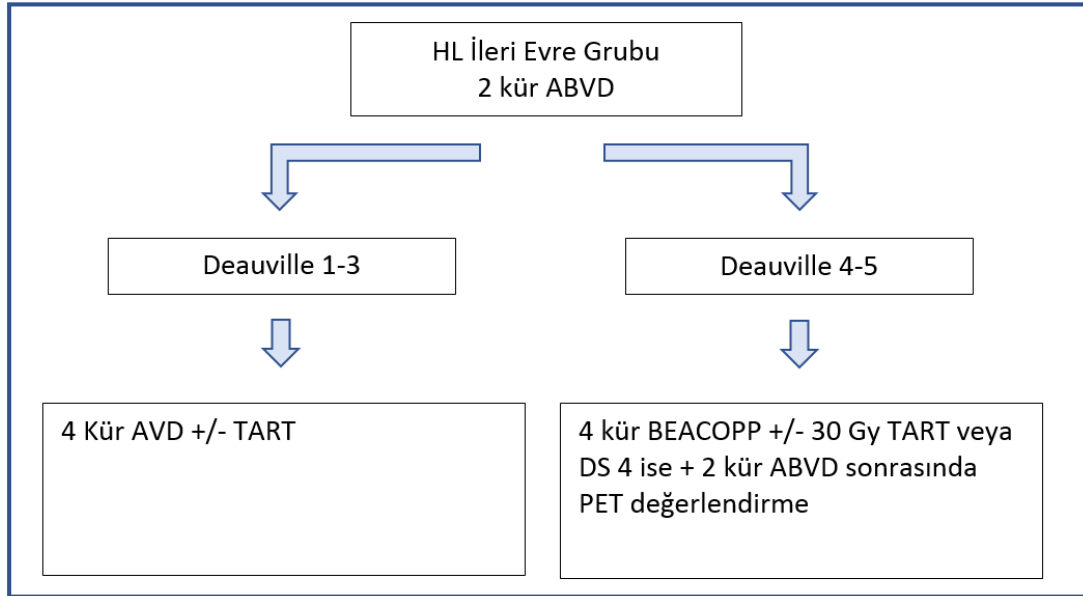
Sekonder kanser riski yüksek olan vakalara RT planı var ise 2 kür ABVD sonrası DS 1 veya 2 saptanırsa toplam tedavi 4 kür ABVD'ye tamamlanabilir (79).

HL ileri evre grubunda standart tedavi kombinasyon KT'dir ve genelde; 2 kür ABVD sonrası ara PET-BT değerlendirmesi ile tedavi yönetimi yapılır. DS 1, 2 veya 3 ise bleomisin toksisitesinden kaçınmak için 4 kür AVD önerilir ve tedavi sonunda PET-BT negatif ise TART önerilmez. DS 4 ise 2 kür ek ABVD (toplam 4 kür) sonrası ikinci ara değerlendirme PET-BT sonucu DS 1,2 veya 3 ise toplam 6 kürle tamamlanması ve tedavi sonu PET-BT negatif ise RT verilmemesi önerilir. Diğer bir yaklaşım ise 4 kür yüksek doz BEACOPP ile tedavinin tamamlanmasından sonra PET-BT pozitif ise TART (sınırlı alanda tutulum), negatif ise tedavisiz izlem yapılması önerilir (80) (Şekil 4). IPS sistemi ile oluşturulan ve bazı seçilmiş hastalara özgü farklı rejimlerde mevcuttur.



Şekil 3. Hodgkin lenfoma Erken Evre Kötü Risk Grubu tedavi algoritması

HL: Hodgkin lenfoma; **TART:** Tutulu alan radyoterapi; **ABVD:** Adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin; **BEACOPP:** Bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon; **DS:** Deauville skoru; **PET-BT:** Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi



Şekil 4. Hodgkin lenfoma İleri Evre Grubu tedavi algoritması

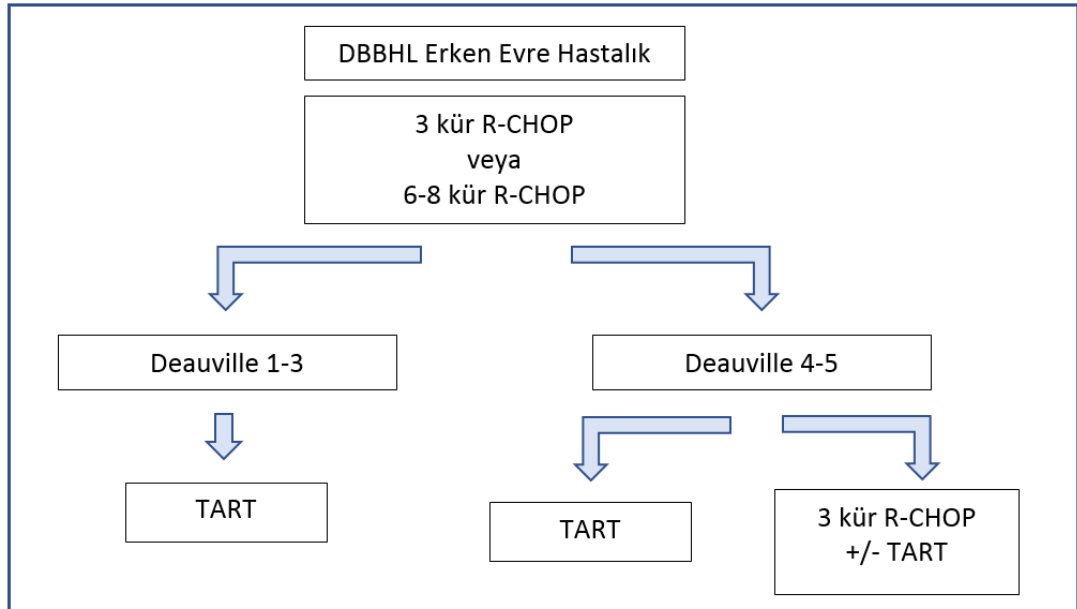
HL: Hodgkin lenfoma; **TART:** Tutulu alan radyoterapi; **ABVD:** Adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin; **BEACOPP:** Bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon; **DS:** Deauville skoru; **PET-BT:** Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi

2.9.2. Non-Hodgkin Lenfoma Tedavi

2.9.2.1. Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma Tedavi

DBBHL vakalarında hastanın yaşına, performans durumuna, IPI ve evreye uygun tedavi seçimi yapılmalıdır. Ann Arbor Evre I ve II erken evre, Evre III ve IV ise ileri evre hastalık olarak değerlendirilir.

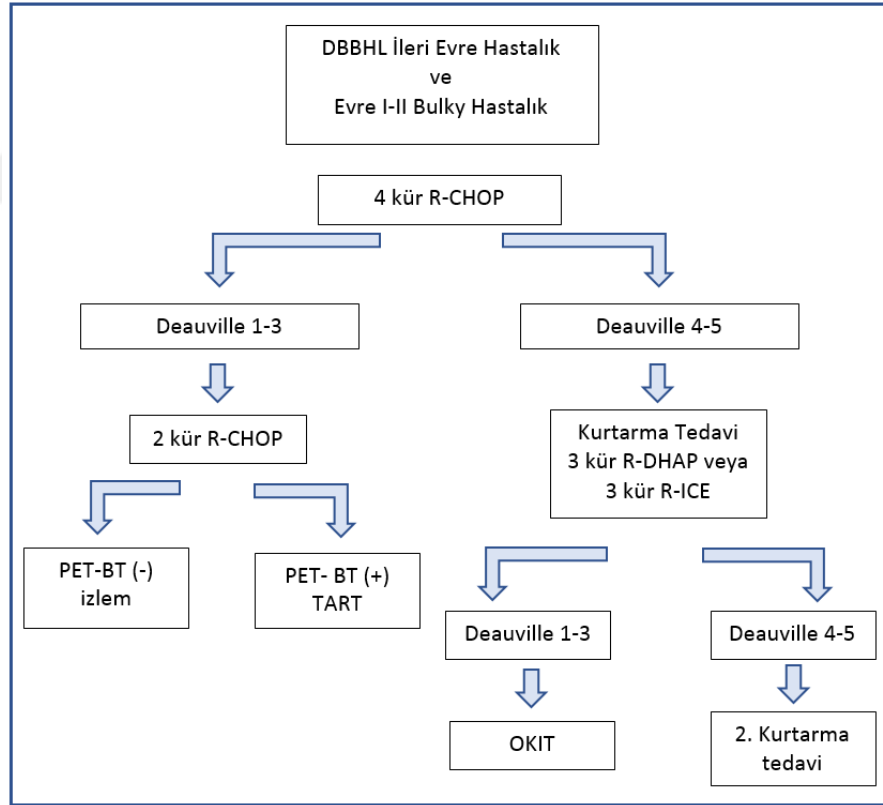
Erken Evre DBBHL vakalarında temel yaklaşım 3 kür rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon (R-CHOP) + TART veya eşit etkinlikte olan 6-8 kür R-CHOP'dur (81). Bulky hastalık erken evre olsa dahi, ileri evre protokolü ile tedavi edilmelidir (82). Genç, ECOG skoru iyi ve RT alanının yan etkiler açısından riskli olduğu hastalara 6 kür R-CHOP uygulanabilir (83). Dört kür sonrasında ara değerlendirme yapılmalıdır. Tam yanıt elde edilen hastalarda tedavi 6 kür ile sonlandırılmalıdır. Kısmi yanıtli hastalarda planlanan tedavi 8 küre tamamlanabilir (Şekil 5). Flyer çalışmasında erken evre, IPI skoru 0, tümör boyutu <7,5 cm olan seçilmiş vakalarda 4 kür R-CHOP+ 2 kür R rejiminin 6 kür R-CHOP ile eşit etkinlikte olduğu gösterilmiş olup bu vakalarda tercih edilmesi önerilmiştir (84).



Şekil 5. DBBHL Erken Evre Hastalık tedavi algoritması

DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma; **R-CHOP:** Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon; **TART:** Tutulu alan radyoterapi

İleri Evre DBBHL vakalarında temel tedavi yaklaşımı 6-8 kür R-CHOP'dur (Şekil 6). 4 kür sonrası ara PET-BT değerlendirmesi sonucu tam yanıt ile uyumlu olan vakalarda tedavi 6 küre tamamlanır. Tedavi sonu PET-BT pozitif ve başlangıçtaki kitle tedavi sonunda 2 cm'yi geçiyor ise TART uygulanması, tedavi sonu PET-BT negatif ise tedavinin sonlandırılması önerilmektedir (85). 4 kür sonrası ara PET-BT değerlendirmesi sonucu kısmi yanıt ile uyumlu olan vakalarda ise planlanan tedavi 8 küre tamamlanır. PET-BT ile ara değerlendirmede Uluslararası harmonizasyon projesi yanıt kriterlerine göre yanıtsız kabul edilen hastalara ikinci sıra tedavi uygulanması önerilir (86). 4 kür sonunda yanıtsız değerlendirilen vakalarda 3 kür rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid (R-ICE) ile kurtarma tedavisi sonrası kök hücre destekli yüksek doz tedavinin ara PET-BT'deki progresyonu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (85).



Şekil 6. DBBHL İleri Evre ve Evre I-II Bulky Hastalık tedavi algoritması

DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma; **R-CHOP:** Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon; **TART:** Tutulu alan radyoterapi, PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi; **R-DHAP:** Rituksimab, sisplatin, sitarabin, deksametazon; **R-ICE:** Rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid; **OKIT:** Ototolog kök hücre nakli

2.9.2.2. Foliküler Lenfoma Tedavi

FL vakalarında hastanın yaşına, performans durumuna, FLIPI ve evreye uygun tedavi seçimi yapılmalıdır. Ann Arbor Evre I ve II erken evre, Evre III ve IV ise ileri evre hastalık olarak değerlendirilir.

Erken evre FL vakalarında temel yaklaşım TART'dir. Tümörün konumuna bağlı olarak RT'den belirgin morbidite beklenmesi halinde veya hasta RT almak istemiyorsa bekle ve gör veya R monoterapisi önerilir (87, 88).

İleri Evre FL vakaların büyük çoğunluğunda küratif tedavi seçeneği henüz bulunmamaktadır. Olgular arası değişkenlik gösteren spontan gerileme olasılığı nedeniyle progresyon düşündürecek semptom ve bulgular varlığında tedaviye başlanmalıdır. Bu semptom ve bulgular genellikle modifiye Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) kriterleri veya British National Lymphoma Investigation (BNLI) kriterleri ile değerlendirilir (Tablo 13). Yüksek tümör yükü olan ve GELF kriterlerine sahip vakalarda standart tedavi antiCD20 antikoru (rituksimab veya obinutuzumab) içeren kemoimmünoterapidir (17, 18). R-bendamustin daha iyi tolere edilebilir yan etki (hematolojik toksisite ve infeksiyon) profiline sahip olması sebebi ile eş etkinlikte olan R-CHOP göre tercih edilebileceği çalışmalar ile gösterilmiştir (19). Grade 3, PET-BT'de yüksek SUVmax ve agresif biyolojiye (solid organ invazyonu, destrüktif kemik lezyonu, vs.) sahip hastalarda R-CHOP, R-bendamustin'e tercih edilmesi önerilmektedir (20).

Tablo 13. Modifiye GELF ve BNLI kriterleri

Modifiye GELF kriterleri	BNLI kriterleri
Her biri ≥ 3 cm olacak şekilde ≥ 3 bölgede tutulum	Takip eden son 3 ayda hastalık progresyonu
≥ 7 cm nodal veya ektranodal kitle	Hayati organ tutulumu
B semptomları	Böbrek veya makroskopik karaciğer tutulumu
Semptomatik splenomegali	Kemik lezyonları
Plevral efüzyon veya peritonda asit	B semptomları veya kaşıntı
Sitopeniler (Lökosit $< 1.0 \times 10^9$ /L ve/veya trombosit $< 100 \times 10^9$ /L)	Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler Lökosit $< 3000 \text{ mm}^3$ veya
Lösemi ($> 5 \times 10^9$ /L malign hücre)	Hemoglobin $< 10/\text{gr}$ veya Trombosit $< 100.000 \text{ mm}^3$

BNLI: British National Lymphoma Investigation, **GELF:** Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires

2.9.2.3. Marjinal Zon Lenfoma Tedavi

Ekstranodal MZL vakalarında HP pozitifliğine ve hastalık evresine göre tedavi seçimi yapılmalıdır. Evre I-II ve HP (+) hasta gruplarında standart tedavi HP eradikasyonudur (89). HP eradikasyonunun tedavi sonrası mutlaka değerlendirilmesi önerilmektedir. Üç ayda bir endoskopik ultrasonografi ile multipl biyopsi alınarak yanıt değerlendirme önerilmektedir. Evre I-II ve HP (-) hasta gruplarında HP eradikasyonu yine önerilmektedir. Tedavi sonrası aktif hastalık devam ettiği koşullarda TART ilk tercih edilen tedavi yöntemidir (90). TART uygun olmayan vakalarda R monoterapisi, alkilleyici ajanlar veya pürin analogları ile rituksimab içeren kemoimmünoterapi (R-klorambusil, R-bendamustin) kombinasyonları veya R-lenalidomid uygulanabilir (69). Midede multiple odaklı tutulum olması nedeniyle cerrahi sonrası nüksler sık görülür. Morbiditeler göz önüne alınarak cerrahi önerilmemektedir ancak kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlar gelişmesi halinde cerrahi tercih edilebilir (69).

Splenik MZL vakalarında HCV birlikteliği sıktır ve HCV tedavisi ile iyileşme görülebilir (91). SMZL için tedavi sadece semptomatik hastalarda önerilmektedir. Progresif, semptomatik splenomegalisi veya progresif sitopenileri olan vakalarda tedavi seçenekleri arasında; splenektomi, KT, tek ajan R veya kemoimmünoterapi yer almaktadır (69).

Nodal MZL vakalarında HCV ile birlikte görülebilir ve HCV (+) hastalarda KT kararı öncelikle antiviral tedavi sonrası verilmelidir (92). Erken evre hastalıkta cerrahi ve TART uygulanabilir. İleri evre asemptomatik hastalıkta bekle ve gör yaklaşımı, semptomatik hastalıkta oral alkilleyici ilaçlar, pürin analogları ve kemoimmünoterapi kombinasyonları hastalığı kontrol altına almakta oldukça etkilidir (93).

2.9.2.4. Mantle Hücreli Lenfoma Tedavi

Hem indolen hem de agresif NHL özelliklerini taşıması sebebi ile standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Tedavi seçiminin hastanın performansı, hastalığın seyri, MIPI ve doz yoğun tedavi yaklaşımlarının uygulanabilirliğine göre yapılması uygundur.

İndolen seyirli vakalar (LN tutulumu olmayan, sadece Ki tutulumu olan, splenomegali ile seyreden, SOX11 negatif, Ki-67 proliferasyon indeksi<%10) tedavisiz yakın izlem önerilmektedir (56, 94).

Erken evre (Evre I-II) ve bulky hastalığı olmayan vakalarda TART önerilir fakat erken nüksler görülebileceği için kısaltılmış kemoterapi ve RT kombinasyonları uygun tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (95).

Bulky Evre II ve Evre III-IV olup uygun vakalarda indüksiyon tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapiyi (YDK) takiben otolog kök hücre nakli (OKHN) düşünülebilir (96).

2.9.2.5. T/NK Hücreli Lenfoma Tedavi

Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma-ALK (+) iyi prognostik etki oluşturduğundan bu hastaların tedavisi diğer PTHL grubundan farklılıklar gösterir (97). Kanıta dayalı net veri olmamakla birlikte 3-6 kür çoklu ajan KT ile bulky lezyonu olan hastalara TART kombinasyonu önerilmektedir (98).

Periferik T-hücreli lenfoma-NOS, anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma, anaplastik büyük hücreli lenfoma-ALK (-) vakalar mümkünse klinik çalışmalara dahil edilmelidir (99). Klinik çalışmaya dahil edilemeyen hastalarda 6 kür çoklu ajan KT ile bulky lezyonu olan hastalara TART önerilmektedir. Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde remisyon sağlanmış ise, birinci remisyonda YDK ve OKHN ile konsolidasyonu önerilmektedir (100).

2.10. Hastalığın Seyri

2.10.1. Yanıt Değerlendirme

HL ve NHL vakalarında tanıdaki patolojik bulguların tespit edildiği görüntüleme yöntemi ile 3. ya da 4. kür sonrası ve tedavi sonunda tekrar değerlendirme önerilir. PET-BT hastalığın prognozu hakkında da bilgi vermesi nedeni ile tedavi yanıtını değerlendirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır (101-103). Kemoterapiye yanıtı değerlendirmek için PET-BT tercih edilmesi halinde Deauville

skorlaması kullanılmalıdır (72) (Tablo 14). Deauville skoru olarak 1-2-3 tedaviye yanıt, 4-5 ise tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirilmektedir (6). DS 1-3 olan HL vakalarında RT ve diğer tedavi seçenekleri arasında benzer progresyon ve mortalite sonuçları olduğu gösterilmiştir (104). DS 4-5 olan vakalarda ise ek KT ve/veya RT planlanması önerilmektedir. DS 4-5 olan vakalarda ayrıca re-biyopsi planlanması önerilir (76). Biyopsi sonucu negatif olması halinde 3 ay sonra PET-BT ile yeniden değerlendirme yapılması ve tutulumun kaybolduğu görülmelidir (105). NHL vakalarında da DS 1-2-3 tam remisyon olarak kabul edilir ve tedavi tamamlanmalıdır. DS 4 veya 5 olan vakalar ise ek tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidir (102, 103). Başlangıçta Kİ tutulumu olan hastalarda tedavi sonrası KİAB tekrarlanmalıdır. İnterim ve tedavi sonrası PET-BT sonuçları ile tedavi yaklaşımları Lenfoma alt tiplerine göre 2.9. *Hastalığın Yönetimi* başlığı altında detaylandırılmıştır.

Tablo 14. Deauville kriterleri

Skor 1	Tutulum yok
Skor 2	Tutulum≤mediasten havuzu
Skor 3	Tutulum>mediasten≤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	

2.10.2. Takip

HL ve NHL vakalarının tedavi komplikasyonları ve hastalığın tekrarını dışlamak için düzenli aralıklarla takip edilmeleri önemlidir. Takip kapsamı ve sıklığı, özellikle lenfomanın histolojik alt tipine bağlı olmakla birlikte; öykü, FM ve temel laboratuvar testlerini kapsamalıdır. Spesifik endişe yok ise rutin görüntülemeye gerek yoktur. Çoğu hastalık nüksü ilk 2 yıl içinde gerçekleşmektedir bu yüzden hastaların ilk iki yıl 3-6 ayda bir, 3. yıla kadar her 6-12 ayda bir, daha sonra yılda bir

takip edilmeleri önerilmektedir. 5 yıldan fazla remisyonda kalınması halinde takip aralığı uzatılmalıdır (106).

HL vakalarının tedavi sırasında ABVD'nin birincil yan etkileri olan mide bulantısı, halsizlik, yorgunluk, saç dökülmesi, periferik nöropati ve sitopeniler açısından yönetilmeleri gereklidir. Kardiyotoksisite etkisi nedeni ile Doksorubisin içeren tedavi seçeneklerinde tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve sonrasında kardiyak fonksiyonlar açısından hastalar takip edilmelidir (39). Pulmoner toksisite etkisi nedeni ile Bleomisin içeren tedavi seçeneklerinde tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve sonrasında semptom takibi yapılmalı, gerekli olması halinde solunum fonksiyon testi ile değerlendirme yapılmalıdır (42). HL vakalarının genç yaşta tanı alması ve kür sağlanması nedeni ile beklenen yaşam ömrü uzundur. TART alanlarında özellikle akciğer, meme veya tiroid gibi ikincil kanserlerin gelişimi açısından izlenmelidirler (39).

NHL vakalarının tedavi sırasında R-CHOP'un birincil yan etkileri olan mide bulantısı, yorgunluk, halsizlik, saç dökülmesi ve sitopeniler açısından yönetilmeleri gereklidir. Bazı vakalarda Vinkristin kaynaklı progresif periferik nöropati tedavide sınırlayıcı olabilir. Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite açısından HL vakalarında olduğu gibi NHL vakalarının da izlenmesi gereklidir (40).

Lenfoma tanılı tüm hastalarda pnömokok aşısı yapılmalıdır (107). Anti-B-hücre antikorları alan hastalara yıllık grip aşısı yapılmamalıdır ve KT sırasında canlı aşılardan uygulanması kontrendikedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından önerilen rutin aşılamalara, kemoterapiden 3 ay sonra veya anti-B hücre antikor tedavisinden altı ay sonra önerilen inaktif veya canlı aşılardan dahil olmak üzere devam edilmelidir (108, 109). Hematopoetik kök hücre nakili uygulanan vakalarda, başarılı bir nakilden 6-12 ay sonra üç doz Hemofilus İnfluenza tip b aşılması yapılmalıdır (109).

2.10.3. Uzun Dönem Sağkalım

2022'de 8.500'den fazla yeni vakanın HL tanısı alması beklenmektedir ve bu ABD'deki tüm yeni kanser vakalarının %0,4'sini temsil etmektedir. 900'den fazla kişinin HL nedenli öleceği tahmin edilmektedir ve kanser nedenli ölümlerin %0,2'sini temsil etmektedir. HL vakalarında 5 yıllık sağ kalım %89,1'dir (110).

2022'de 80.400'den fazla yeni vakanın NHL tanısı alması beklenmektedir ve bu ABD'deki tüm yeni kanser vakalarının %4,2'sini temsil etmektedir. 20.250'den fazla kişinin NHL nedenli öleceği tahmin edilmektedir ve kanser nedenli ölümlerin %3,3'sini temsil etmektedir. NHL vakalarında 5 yıllık sağ kalım %73,8'dir (111). 2012-2018 yılları arasında DBBHL vakalarında 5 yıllık sağ kalım %64,6'dır. FL vakalarında ise 5 yıllık sağ kalım ise %90,2'dir (112).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma geriye dönük gözlemsel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Evreni ve Tarihi

Araştırmanın evrenini 01.01.2010-31.03.2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafınca takip edilen Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma tanısı alan hastalar oluşturmaktadır.

3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üstü,
- Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma tanısı almış,
- 01.01.2010-31.03.2022 tarihleri arasında izlenmiş,
- Tanı, ara değerlendirme ve tedavi sonu merkezimizde FDG PET-BT tetkiki ile değerlendirilen hastalar dahil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri

- 18 yaş altı,
- 01.01.2010-31.03.2022 tarihleri arasında izlenmemiş,
- Tanı, ara değerlendirme ve tedavi sonu herhangi biri FDG PET-BT görüntüleme yöntemi kullanılmayan,
- Merkezimiz dışından FDG PET-BT verisi olan,
- FDG PET-BT verilerinde eksiklik olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Araştırma için gerekli etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 22/575 etik kurul numarası ile 07.06.2022 tarihinde alınmıştır.

3.5. Araştırmanın Yöntemi

Çalışma kapsamında Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma tanısı konmuş hastalara ait bulgular hastane medikal bilgi sisteminden (Nucleus^R) geriye dönük olarak toplanmıştır. Demografik, klinik veriler (Ek-2) belirtilen sistemdeki Hematoloji konsültasyon notları ve klinik izlem notlarından, anamnezlerden ve laboratuvar bulgularından belirlenmiştir. Ayrıca FDG PET-BT ölçümleri;

- Tümör volüm yükü (TVY) her lenf nodu bölgesi için tutulan alanın PET-BT'deki en geniş iki çapı ve SUVmax çarpımları,
- Dalak, karaciğer ve kemik iliği bölgeleri için ise fokal tutulan alanın PET-BT'deki en geniş iki çapı ve SUVmax çarpımları,
- Toplam tümör volüm yükü (TTVY); tanı, ara ve tedavi sonu PET-BT'lerin her biri için tutulan alanların TVY'lerinin toplamı,
- Ara ve tedavi sonu PET-BT TTVY'leri ile tanı PET-BT TTVY farkları,
- Ara PET-BT TTVY değeri ile tanı PET-BT TTVY yüzde değişimi ($\Delta TTVY_a$) aşağıdaki formül ile,

$$\Delta TTVY_a (\%) = 100X \frac{\text{Tanı değerlendirme TTVY} - \text{Ara değerlendirme TTVY}}{\text{Tanı değerlendirme TTVY}}$$

- Son PET-BT TTVY değeri ile tanı PET-BT TTVY yüzde değişimi ($\Delta TTVY_s$) aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

$$\Delta TTVY_s (\%) = 100X \frac{\text{Tanı değerlendirme TTVY} - \text{Son değerlendirme TTVY}}{\text{Tanı değerlendirme TTVY}}$$

3.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen sonuçlar IBM SPSS (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) versiyon 25 yazılımı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama ve standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi uygulanmıştır. Sürekli verilerin dağılım paterni Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edildi. Parametrik bağımsız sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için student-t test, non-parametrik bağımsız sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U test uygulanmıştır. Parametrik bağımlı sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için paired samples t test, non-parametrik bağımlı sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Wilcoxon testi uygulanmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier ve Cox Regresyon metodları kullanılmıştır. Ayrıca TTVY değerlerinin OS ve PFS üzerine etkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile ölüm ve relaps durumuna göre ayrı ayrı eşik değerleri belirlenmiştir. Güven aralığı (GA) %95 olarak belirlenmiştir.

3.7. Araştırmanın Bütçesi

Araştırma bütçesi olarak kırtasiye masrafları için 300 TL belirlenmiştir. Bu bütçe sorumlu araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler ve Komorbiditeler

Çalışmaya 01.01.2010-31.03.2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafınca takip edilen Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma tanısı olan 18 yaş ve üzerinde toplam 87 (HL %34,4, NHL %65,6) hasta dahil edilmiştir (Tablo 15). Hastaların ortanca tanı yaşı HL grubunda 30 (en düşük 18, en yüksek 75), NHL grubunda ise 54 (en düşük 22, en yüksek 86) saptanmıştır.

Tablo 15. Hasta Özellikleri

Özellik	Değer	
	Hodgkin Lenfoma	Non-Hodgkin Lenfoma
Ortanca yaş (çeyrekler arası aralık)	30 (23-47)	54 (42-65)
<40 yaş, n (%)	20 (66,7)	13 (22,8)
40≤yaş≤60, n (%)	6 (20)	28 (49,1)
>60 yaş, n (%)	4 (13,3)	16 (28,1)
Cinsiyet		
Erkek, n (%)	21 (70)	30 (52,6)
Kadın, n (%)	9 (30)	27 (47,4)
Komorbiditeler		
Hipertansiyon, n (%)	2(6,7)	15 (26,3)
Koroner arter hastalığı, n (%)	1 (3)	11 (19,3)
Tip 2 diabetes mellitus, n (%)	3 (10)	13 (22,8)
Ek komorbidite, n (%)	11 (37)	20 (35,1)
Toplam hasta sayısı, n	30	57

HL grubunun %70'i, NHL grubunun ise %52,6'sı erkektir. %45,9 (HL n:17, NHL n:23) hastada herhangi bir komorbidite izlenmedi. HL vakalarında hipertansiyon %6,7, koroner arter hastalığı %3 ve tip 2 diabetes mellitus %10 oranında izlendi. HL vakalarında ek komorbidite olarak 2 hastada kronik HBV, 2 hastada hipotiroidi ayrıca birer hastada akut myeloid lösemi, hipogamaglobinemi,

kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik ürtiker, pulmoner tromboemboli, serebrovasküler olay ve konjestif kalp yetmezliği izlendi. NHL vakalarında hipertansiyon %26,3, koroner arter hastalığı %19,3 ve tip 2 diabetes mellitus %22,8 oranında izlendi. NHL vakalarında ek komorbidite olarak 4 hastada kronik HBV, 2 hastada hipotiroidi, 2 vakada konjestif kalp yetmezliği, 2 vakada kronik böbrek hastalığı ayrıca birer hastada meme kanseri, papiller tiroid kanseri, medüller tiroid kanseri, akut myeloid lösemi, eozinofilik granülomatozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik ürtiker, serebrovasküler olay, HCV ve hiperlipidemi izlendi.

4.2. Laboratuvar Bulguları ve Klinik Özellikler

HL vakalarının %33'ünde (n:10), NHL vakalarının %17,5'inde (n:10) tanı anında B semptomlarından en az biri mevcuttur. Tanı anında HL vakalarının %73,3'ünün (n:22), NHL vakalarının ise %36,8'inin (n:21) ECOG performans skoru 0 veya 1'dir. HL vakalarının %3,3'ü Ann Arbor evre 1, %46,7'si evre 2, %23,3'ü evre 3, %26,7'si ise evre 4 hastalığa sahiptir. NHL vakalarının ise %14'ü Ann Arbor evre 1, %21,1'i evre 2, %31,6'sı evre 3, %33,3'ü ise evre 4 hastalığa sahiptir. Tanı anında toplam 26 hastada kemik iliği tutulumu ve 3 hastada SSS tutulumu mevcuttur (Tablo 16).

Tanı anında HL vakalarının %63,3'ünde anemi (Hb kadın hastalarda <12 g/dL, erkek hastalarda <13 g/dL), %33,3'ünde lenfopeni (lenfosit sayısı <1000/mm³), %3,3'ünde nötropeni (nötrofil sayısı <1500/mm³), %10'unda trombositopeni (trombosit sayısı <150,000/μL) saptanmıştır. NHL vakalarının ise %36,8'inde anemi, %24,6'sında lenfopeni, %24,6'sında nötropeni, %12,3'ünde trombositopeni saptanmıştır (Tablo 16).

Tanı anında HL vakalarının %50'sinde LDH değeri 200 U/L altında, %6,7 sinde ise LDH değeri 600 U/L üzerinde saptanmıştır. NHL vakalarının ise %47,4'ünde LDH değeri 200 ile 400 U/L arasında, %8,8 inde ise LDH değeri 600 U/L üzerinde saptanmıştır. Tanı anında HL vakalarının %50'sinde B2M değeri 1730 ile 3500 ng/mL arasında saptanmış olup B2M değeri 5500 ng/mL üzerinde olan vaka saptanmamıştır. Tanı anında NHL vakalarının ise %59,6'sında B2M değeri 1730 ile 3500 ng/mL

arasında, %3,5'inde ise B2M değeri 5500 ng/mL üzerinde saptanmıştır. Tanı anında HL vakalarının %26,7'sinde, NHL vakalarının ise %21,1'inde hipoalbuminemi (albumin <3,5 g/dL) saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Klinik Özellikler

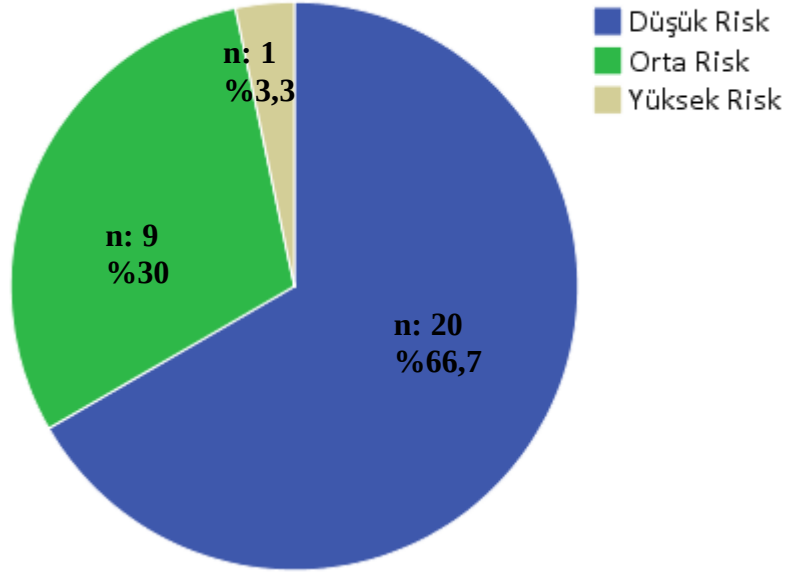
Özellik	Değer	
	Hodgkin Lenfoma	Non-Hodgkin Lenfoma
B semptomları, n (%)	10 (33)	10 (17,5)
ECOG performans skoru, n (%)		
0-1	22 (73,3)	21 (36,8)
2-3-4	8 (26,7)	36 (63,2)
Ann Arbor evresi, n (%)		
1	1 (3,3)	8 (14)
2	14 (46,7)	12 (21,1)
3	7 (23,3)	18 (31,6)
4	8 (26,7)	19 (33,3)
SSS tutulumu, n (%)	0 (0)	3 (5,3)
Kemik iliği PET-BT tutulumu, n (%)	10 (33,3)	16 (28,1)
Anemi, n (%)	19 (63,3)	21 (36,8)
Lenfopeni, n (%)	10 (33,3)	14 (24,6)
Nötropeni, n (%)	1 (3,3)	2 (24,6)
Trombositopeni, n (%)	3 (10)	7 (12,3)
LDH (U/L) yüksekliği, n (%)		
<200	15 (50)	15 (26,3)
200≤LDH<400	10 (33,3)	27 (47,4)
400≤LDH<600	3 (10)	10 (17,5)
≥600	2 (6,7)	5 (8,8)
B2M (ng/mL) yüksekliği, n (%)		
1730≤B2M	9 (30)	12 (21,1)
1730≤B2M<3500	15 (50)	34 (59,6)
3500≤B2M<5500	6 (20)	9 (15,8)
5500≤B2M	0 (0)	2 (3,5)
Hipoalbuminemi, n (%)	8 (26,7)	12 (21,1)

B2M: Beta-2 mikroglobin, **ECOG:** Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group), **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **PET-BT:** Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi, **SSS:** Santral sinir sistemi

Tablo 17. Lenfoma Alt Tipleri

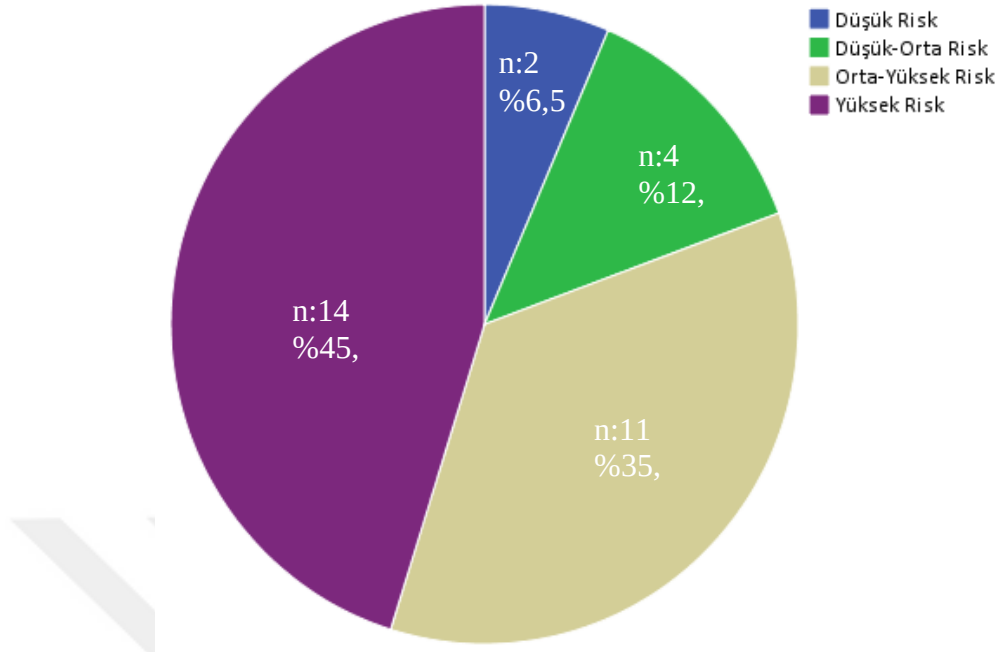
Hodgkin Lenfoma, n (%)	Değer
Nodüler lenfosit predominant	0 (0)
Klasik Hodgkin lenfoma	
Nodüler sklerozan tip	21 (70)
Miks tip	1 (3,3)
Lenfositten fakir tip	0 (0)
Lenfositten zengin tip	6 (20)
Non-Hodgkin Lenfoma, n (%)	Değer
DBBHL	31 (54,4)
Foliküler lenfoma	7 (12,3)
Marjinal zon lenfoma	6 (10,5)
Mantle hücreli lenfoma	5 (8,8)
Kronik lenfositik lenfoma	3 (5,3)
Burkitt Lenfoma	1 (1,8)
Anaplastik lenfoma	1 (1,8)
T-NK hücreli lenfoma	3 (5,3)

HL vakalarının %70'ini klasik nodüler sklerozan alt tipi, NHL vakalarının ise %54,5'ini DBBHL alt tipi oluşturmaktadır (Tablo 17). HL vakalarının IPS7 skorları hesaplandığında hastaların %66,7'si düşük riskli, %30'u orta riskli, %3,3'ü yüksek riskli gruptadır (Şekil 7). NHL tanılı DBBHL vakalarının IPI skorları hesaplandığında hastaların %6,5'i düşük riskli, %12,9'u düşük-orta riskli, %35,5'i orta-yüksek riskli, %45,2'si yüksek riskli gruptadır (Şekil 8). DBBHL vakalarının NCCN-IPI skorları hesaplandığında %9,7'si (n:3) düşük riskli %16,1'i (n:5) düşük-orta riskli, %61,3'ü (n:19) orta-yüksek riskli, %12,9'u (n:4) yüksek riskli gruptadır. FL vakalarının FLIPI2 skorları hesaplandığında hastaların %71,4'ü (n:5) düşük riskli %14,3'ü (n:1) orta riskli, %14,3'ü (n:1) yüksek riskli gruptadır. MZL vakalarının MALT-IPI skorları incelendiğinde hastaların %50'si (n:3) düşük riskli, %33,3'ü (n:2) orta riskli, %16,7'si (n:1) yüksek riskli gruptadır. MHL vakalarının MIPI skorları incelendiğinde hastaların %20'si (n:1) düşük riskli, %80'i (n:4) yüksek riskli gruptadır.



Şekil 7. HL vakalarında IPS7 Risk Kategorilerine Göre Hastaların Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama izlem süresi 50,4 aydır (en az 2,5 ay, en fazla 116,9 ay). İzlem süresinin sonunda sağ hasta sayısı HL grubunda 28 (%93,3), NHL grubunda ise 43'dür (%80,7). İzlem süresi boyunca HL grubunda 10 (%33,3) hastada, NHL grubunda ise 19 (%33,3) hastada relaps saptanmıştır. HL vakalarında ilk KT protokolü olarak ABVD tercih edilmiş ve %63,3 hastada remisyon elde edilmiştir. NHL vakalarında ise %68,4 hastada ilk KT protokolü olarak R-CHOP tercih edilmiştir (Tablo 18). Hastaların %8,8'inde (n:5) CHOP, %7'sinde (n:4) R-CHOEP, %3,5'inde (n:2) R-Bendamustin ve %3,5'inde (n:2) EPOCH (etoposide, prednizolon, onkivin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin) tedavi rejimi olarak tercih edilmiştir. Birer hastada ise R-CNOP (N: mitoksantron) ve R-CH tercih edilmiştir. R-CHOP alan hastaların %59'unda remisyon elde edilmiştir. Farklı tedavi alan vakalar arasında remisyon oranı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,71$). HL grubunda %43,3 hastada, NHL grubunda ise %35,1 hastada tedavinin herhangi bir aşamasında tedavi değişikliği yapılmıştır.



Şekil 8. DBBHL vakalarında IPI Risk Kategorilerine Göre Hastaların Dağılımı

HL vakalarının %23,3'üne, NHL vakalarının ise %33,3'üne tedavinin herhangi bir aşamasında TART uygulanmıştır. HL vakalarının %33,3'üne, NHL vakalarının ise %35,1'ine HKHN uygulanmıştır (Tablo 18).

84 hastanın ara PET-BT bulguları değerlendirildiğinde HL grubunda DS 1-3 (remisyon) olan hasta sayısı 25 (%83,3), NHL grubunda ise DS 1-3 olan hasta sayısı 45'dir (%79). 69 hastanın tedavi sonu PET-BT bulguları değerlendirildiğinde HL grubunda DS 1-3 olan hasta sayısı 18 (%69,2), NHL grubunda ise DS 1-3 olan hasta sayısı 31'dir (%72,1). HL grubunda 4, NHL grubunda ise 11 hastanın tedavi sonu PET-BT raporlarına ulaşamamıştır (Tablo 18).

HL vakalarında, tanı anındaki PET-BT bulguları değerlendirildiğinde FDG tutulumu en sık mediastinal bölgede saptanmıştır (n:19, %63,3). Sırasıyla en sık tutulumlar sol servikal (n: 16, %53,3), sağ servikal (n:15, %50), periaortik (n:13, %43,3) bölgelerde saptanmıştır (Tablo 19). Sırasıyla periaortik, hiler ve sağ pelvik bölgeler tümör volüm yükü en yüksek olan bölgelerdir. Tanı PET-BT TTVY (Toplam tümör volüm yükü) ortanca değeri ise 12700,6 mm²xSUVmax (çeyrekler arası: 6385,7-

31338) olarak saptanmıştır. Ara PET-BT bulguları değerlendirildiğinde en sık FDG tutulumu sırasıyla sol servikal (n:7, %23,3), mediastinal (n:5, %16,7), hiler (n:3, %10) bölgelerde saptanmıştır. Ara PET-BT TTVY ortalama değeri ise 133,1 mm²xSUVmax (çeyrekler arası: 0-871,7) olarak saptanmıştır. Tedavi sonu PET-BT bulguları değerlendirildiğinde en sık FDG tutulumu sırasıyla periaortik (n:5, %16,7), karaciğer (n:5, %16,7), hiler (n:4, %13,3) bölgelerde saptanmıştır. Tedavi sonu PET-BT TTVY ortalaması ise 12393,6 mm²xSUVmax (standart sapma ±29743,5, ortalama değere ulaşamadı) olarak saptanmıştır.

Tablo 18. Tedavi Özellikleri

Özellik	Değer	
	Hodgkin Lenfoma	Non-Hodgkin Lenfoma
İlk KT protokolü, n (%)		
ABVD	30 (100)	-
R-CHOP	-	39 (68,4)
Diğer	-	18 (31,6)
TART, n (%)	7 (23,3)	19 (33,3)
HKHN, n (%)	10 (33,3)	20 (35,1)
Ara PET-BT Deauville skoru, n (%)		
1	15 (50)	37 (64,9)
2	3 (10)	5 (8,8)
3	7 (23,3)	3 (5,3)
4	2 (6,7)	8 (14)
5	3 (10)	4 (7)
Tedavi değişikliği, n (%)	13 (43,3)	20 (35,1)
Son durum, n (%)		
Sağ/remisyonda	19 (63,3)	34 (59,6)
Relaps	10 (33,3)	19 (33,3)
Exitus	2 (6,7)	11 (19,3)
Tedavi sonu PET-BT Deauville skoru		
1	17 (65,4)	27 (62,8)
2	1 (3,8)	1 (2,3)
3	0	3 (7)
4	1 (3,8)	2 (4,7)
5	7 (26,9)	10 (23,3)

ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinkristin, dakarbazin, **HKHN:** Hematopoietik kök hücre nakli, **KT:** Kemoterapi, **PET-BT:** Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi, **R-CHOP:** Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon, **TART:** Tutulu alan radyoterapi

Tablo 19. Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarının tanı PET-BT bulguları

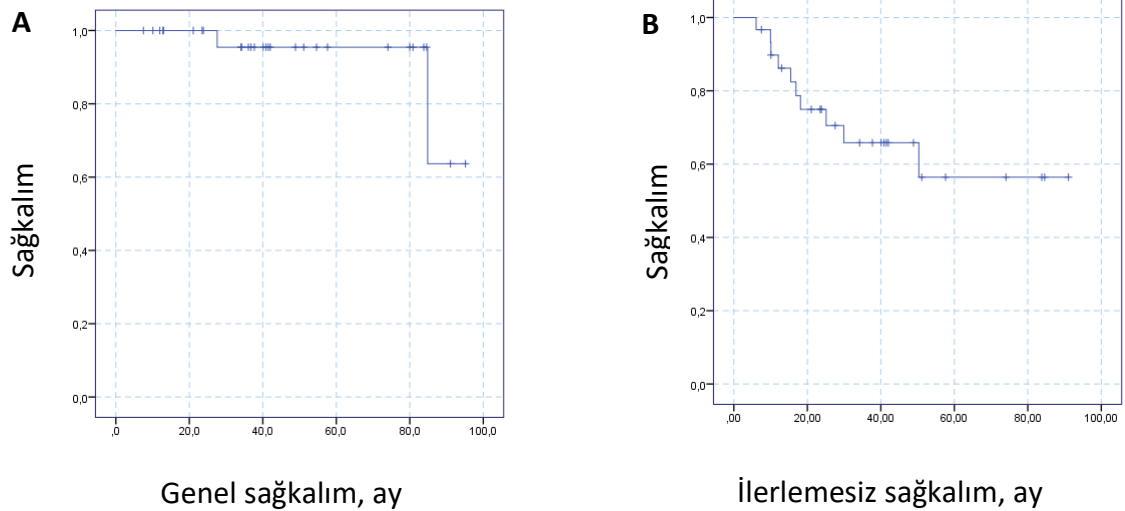
Bölge	Sıklık, n (%)	
	Hodgkin lenfoma	Non-Hodgkin lenfoma
Sağ servikal LAP	15 (50)	22 (38,6)
Sol servikal LAP	16 (53,3)	27 (47,4)
Sağ aksiller LAP	7 (23,3)	13 (22,8)
Sol aksiller LAP	5 (16,7)	14 (24,6)
Sağ femoral LAP	4 (13,3)	10 (17,5)
Sol femoral LAP	3 (10)	8 (14)
Sağ infraklaviküler LAP	1 (3,3)	1 (1,8)
Sol infraklaviküler LAP	2 (6,7)	0
Sağ pelvik LAP	3 (10)	7 (12,3)
Sol pelvik LAP	2 (6,7)	7 (12,3)
Mediastinal LAP	19 (63,3)	23 (40,4)
Hiler LAP	12 (40)	12 (21,1)
Mezenterik LAP	2 (6,7)	7 (12,3)
Periaortik LAP	13 (43,3)	25 (43,9)
Dalak	10 (33,3)	13 (22,8)
Waldeyer	0	4 (7)
Tonsil	0	4 (7)
Kemik iliği	10 (33,3)	16 (28)
Karaciğer	1 (3,3)	7 (12,3)
Akciğer	0	2 (3,5)
Adrenal	0	1 (1,8)
Meme	0	0
GİS	0	6 (10,5)
Pankreas	0	0
Tükürük bezi	0	1 (1,8)
Tiroid	0	1 (1,8)
Plevra	2 (6,7)	4 (7)
Böbrek	0	1 (1,8)
Yumuşak doku	0	2 (3,5)
Bulky kitle	2 (6,7)	10 (17,5)

LAP: Lenfadenopati. **PET-BT:** Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi, **SUVmax:** Bazal maksimum standardize uptake value, **TVY:** Tümör volüm yükü (mm²xSUVmax)

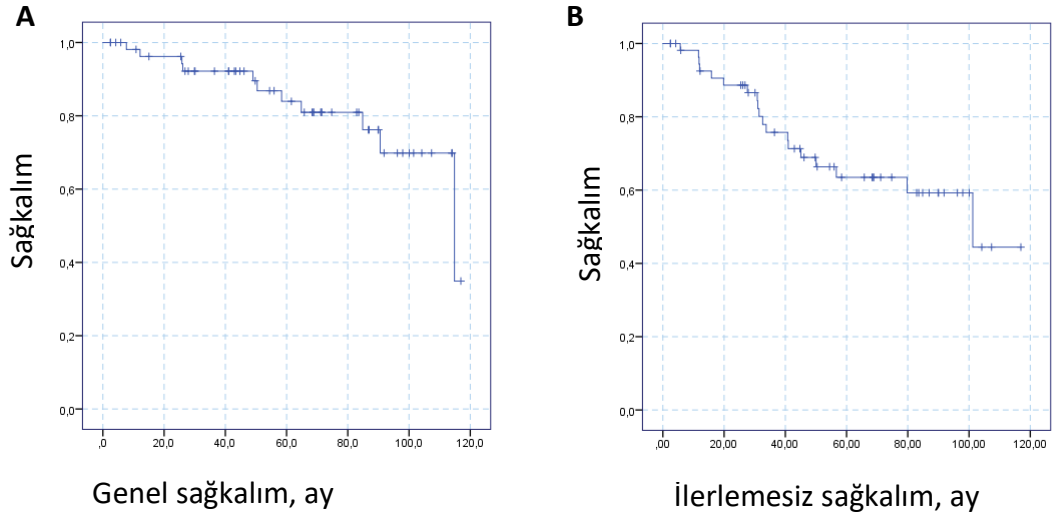
NHL vakalarında, tanı anındaki PET-BT bulguları değerlendirildiğinde FDG tutulumu en sık sol servikal bölgede saptanmıştır (n:27, %47,4). Sırasıyla en sık tutulumlar periaortik (n: 25, %43,9), mediastinal (n:23, %40,4), sağ servikal (n:22, %38,6) bölgelerde saptanmıştır (Tablo 19). Tanı PET-BT TTVY ortanca değeri ise

21792,6 mm²xSUVmax (çeyrekler arası: 2996,3-74247,2) olarak saptanmıştır. Ara PET-BT bulguları değerlendirildiğinde en sık FDG tutulumu sırasıyla mediastinal (n:6, %10,5) ve periaortik (n:4, %7) bölgelerde saptanmıştır. Ara PET-BT TTVY ortalama değeri ise 1439,9 mm²xSUVmax (standart sapma $\pm$ 4592,5, ortanca değere ulaşamadı) olarak saptanmıştır. Tedavi sonu PET-BT bulguları değerlendirildiğinde en sık FDG tutulumu sırasıyla periaortik (n:7, %12,2), sağ servikal (n:6, %10,5), mediastinal (n:5, %8,7), sağ aksiller (n:5, %8,7) bölgelerde saptanmıştır. Tedavi sonu PET-BT TTVY ortalaması ise 1713,4 mm²xSUVmax (standart sapma $\pm$ 4811,4, ortanca değere ulaşamadı) olarak saptanmıştır.

HL grubunda çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda 5 yıllık sağkalım %95 hesaplanmıştır, ortalama toplam sağ kalım süresi 88,8 aydır (%95 GA: 81,1-96,4, ortanca değere ulaşamadı) (Şekil 9-A). Ortalama hastalıksız (ilerlemesiz) sağ kalım süresi ise 61,8 aydır (%95 GA: 47,4-76,2, ortanca değere ulaşamadı) (Şekil 9-B). NHL grubunda çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda 5 yıllık sağkalım %83 hesaplanmıştır, ortanca toplam sağ kalım süresi 114,8 aydır (%95 GA: 80,6-149) (Şekil 10-A). Ortanca hastalıksız sağ kalım süresi ise 101,2 aydır (%95 GA: 61,1-141,2) (Şekil 10-B).



Şekil 9. HL vakalarında toplam sağ kalım (A) ve hastalıksız sağ kalım (B) grafikleri



Şekil 10. NHL vakalarında toplam sağ kalım **(A)** ve hastalıksız sağ kalım **(B)** grafikleri

4.3. Tek Değişkenli Analizler

Yaş, cinsiyet, B semptomları, ECOG performans skoru, evre, DS, Tanı PET-BT TTVY, ara PET-BT TTVY ile tanı PET-BT TTVY arasındaki fark, son PET-BT TTVY ile tanı PET-BT TTVY arasındaki fark, Δ TTVYa, Δ TTVYs, Kİ tutulumu, SSS tutulumu, LDH ve B2M yüksekliği, hipoalbuminemi, anemi ve trombositopeni değişkenlerinin HL ve NHL gruplarında ayrıca toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi incelenmiştir.

4.3.1. Hodgkin Lenfoma Grubunda Tek Değişkenli Analizler

Yaş kategorilerine göre değerlendirildiğinde toplam sağ kalımda kategoriler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,16$). 40-60 yaş arasındaki hasta grubunda 5 yıllık sağ kalım %75 (standart sapma $\pm 0,21$) hesaplanmıştır. Yaşı 40 yaşın altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 55,2 ay (%95 GA: 39,7-70,7; ortancaya ulaşamadı), 40-60 arasında olan hastalarda 70,7 ay (%95 GA: 42,5-98,9; ortancaya ulaşamadı), 60 yaş ve üzeri olan hastalarda 59,9 aydır (%95 GA: 21,6-98,1; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,59$). Kadınlar ve erkekler arasında OS veya PFS açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,59$, $p=0,15$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hodgkin lenfoma vakalarında risk faktörlerinin toplam sağ kalım üzerine etkilerinin tek değişkenli analizi

Değişken	Ortalama toplam sağkalım, ay*	Güven aralığı (%95) ay	p değeri
Erkek Cinsiyet	90,6	82,1-99,1	0,59
Tanıda B semptomu varlığı	85,5	67,9-103	0,59
Anemi	79,4	71,3-87,6	0,40
Trombositopeni	47,5	31,5-63,6	0,012
LDH yüksekliği	81,9	65,5-98,4	0,59
B2M yüksekliği	83,1	68,5-97,6	0,65
Tanı PET-BT TTVY yüksekliği	83,1	68,5-97,6	0,65

*: ortalanca değere ulaşamaması sebebi ile ortalama değerleri verilmiştir, **B2M**: Beta-2 mikroglobin, **LDH**: Laktat dehidrogenaz, **PET-BT**: Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi, **TTVY**: Toplam tümör volüm yükü ($\text{mm}^2 \times \text{SUVmax}$)

Tanı anında B semptomları olan vakalarda ortalama toplam sağkalım süresi 85,5 ay (%95 GA: 67,9-103; ortancaya ulaşamadı); B semptomları olmayanlarda ortalama toplam sağkalım süresi 87,9 aydır (%95 GA: 83,6-92,2; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,59$) (Tablo 20). Tanı anında B semptomları olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 51,3 ay (%95 GA: 28,7-73,9; ortancaya ulaşamadı), B semptomları olmayanlarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 63,2 aydır (%95 GA: 44,7-81,8; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,63$). ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olan hastalar ile skoru 2'nin altında olan hastalar arasında toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,1$; $p=0,49$).

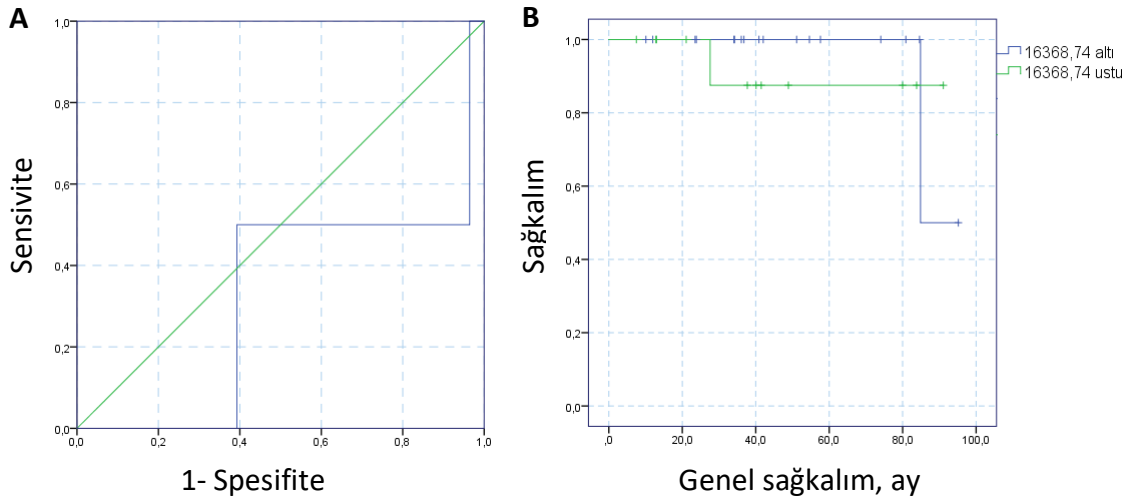
Hastalık evresi ile OS ve PFS ($p=0,49$) açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ara değerlendirme PET-BT Deauville skorları incelendiğinde toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,43$; $p=0,79$). Tedavi sonu PET-BT Deauville skorları incelendiğinde DS 1 olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi 81,2 ay (%95

GA: 68,6-93,9; ortancaya ulaşamadı), DS 5 olan hastaların ortanca hastalıksız sağkalım süresi 25,1 aydır (%95 GA: 0-58) ($p<0,001$).

Tanı anında kemik iliği tutulumu olan vakalarda ortanca hastalıksız sağkalım süresi 50,3 aydır (%95 GA: 10,6-90) ($p=0,64$). Anemisi olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım süresi 79,4 ay (%95 GA: 71,3-87,6; ortancaya ulaşamadı), ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise 55 aydır (%95 GA: 38,6-71,4; ortancaya ulaşamadı) (sırasıyla $p=0,4$; $p=0,51$). Trombositopenisi olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım süresi 47,5 ay (%95 GA: 31,5-63,6; ortancaya ulaşamadı), ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise 43,7 aydır (%95 GA: 24,5-62,9; ortancaya ulaşamadı) (sırasıyla $p=0,012$; $p=0,77$) (Tablo 20).

Hipoalbuminemisi olan ve olmayan hastalar değerlendirildiğinde toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,63$; $p=0,66$). LDH yüksekliği olan (>248 U/L) hastalar değerlendirildiğinde ortalama toplam sağ kalım 81,9 ay (%95 GA: 65,5-98,4; ortancaya ulaşamadı), ortalama hastalıksız sağ kalım ise 72,2 aydır (%95 GA: 49,8-94,7; ortancaya ulaşamadı) (sırasıyla $p=0,59$; $p=0,35$). B2M yüksekliği olan (>2366 ng/mL) hastalar değerlendirildiğinde ortalama toplam sağ kalım 83,1 ay (%95 GA: 68,5-97,6; ortancaya ulaşamadı), ortalama hastalıksız sağ kalım ise 68,9 ay (%95 GA: 47,7-90; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır (sırasıyla $p=0,65$; $p=0,37$) (Tablo 20).

Tanı PET-BT TTVY ile toplam sağ kalım ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değeri belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,31; $p=0,4$; eşik değeri: 16368,7 $\text{mm}^2 \times \text{SUVmax}$; sensitivite: %50, spesifite: %61) (Şekil 11-A). TTVY değeri eşik değerin üstünde olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 83,1 ay (%95 GA: 68,5-97,6; ortancaya ulaşamadı), TTVY değeri eşik değerin altında olan hastalarda ise ortalama toplam sağ kalım 90 ay (%95 GA: 82,8-97,1; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır ($p=0,65$) (Tablo 20) (Şekil 11-B).



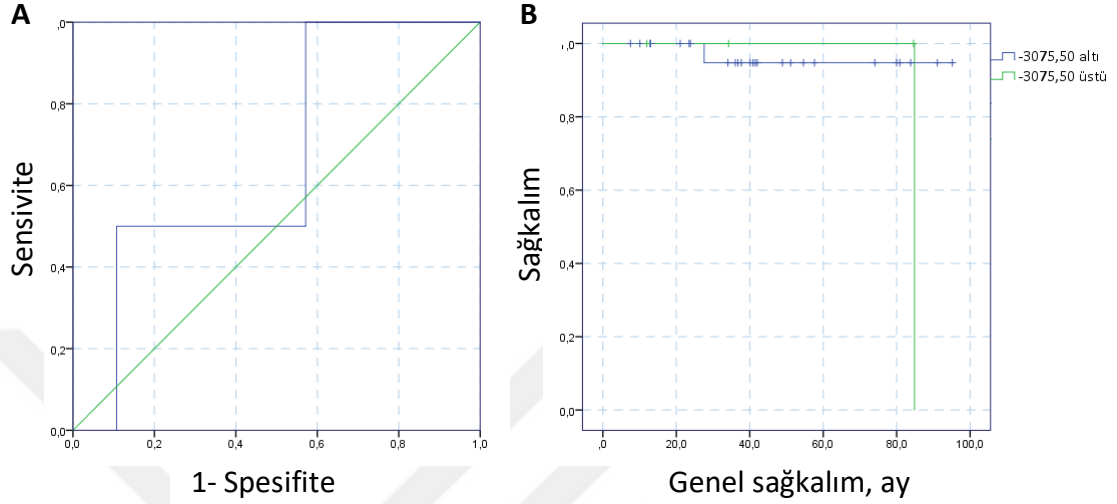
Şekil 11. HL vakalarında TTVY ROC eğrisi (A) ve TTVY ilişkili sağ kalım (B) grafiği

Tanı PET-BT TTVY ile hastalıksız sağ kalım ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,37; $p=0,25$; eşik değer: 44451,55 $\text{mm}^2 \times \text{SUVmax}$; sensitivite: %20, spesifite: %90). TTVY değeri eşik değerin üstünde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 28,9 ay (%95 GA: 9,3-48,6; ortancaya ulaşamadı), TTVY değeri eşik değerin altında olan hastalarda ise ortalama toplam sağ kalım 63,9 ay (%95 GA: 48,9-78,9; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır ($p=0,28$).

Ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın toplam sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,66; $p=0,45$; eşik değer: -3075,50 $\text{mm}^2 \times \text{SUVmax}$; sensitivite:50, spesifite:89) (Şekil 12-A). Ara PET-BT ve tanı PET-BT TTVY değeri farkı eşik değerin üstünde olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 84,8 (%95 GA: 84,8, ortancaya ulaşamadı), eşik değerin altında olan hastalarda ise ortalama toplam sağ kalım 91,6 ay (%95 GA: 84,8-98,3; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır ($p=0,36$) (Şekil 12-B).

Çalışmaya dahil edilen HL vakalarında ΔTTVY değerinin toplam sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,47; $p=0,90$; eşik değer: %95,75; sensitivite:50, spesifite:68).

Değişim %95,75'in altında olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 76,4 ay (%95 GA: 61,6-91,2; ortancaya ulaşamadı), üstünde olan hastalarda ise ortalama toplam sağ kalım 91,7 aydır (%95 GA: 86,2-97,2; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,14$).

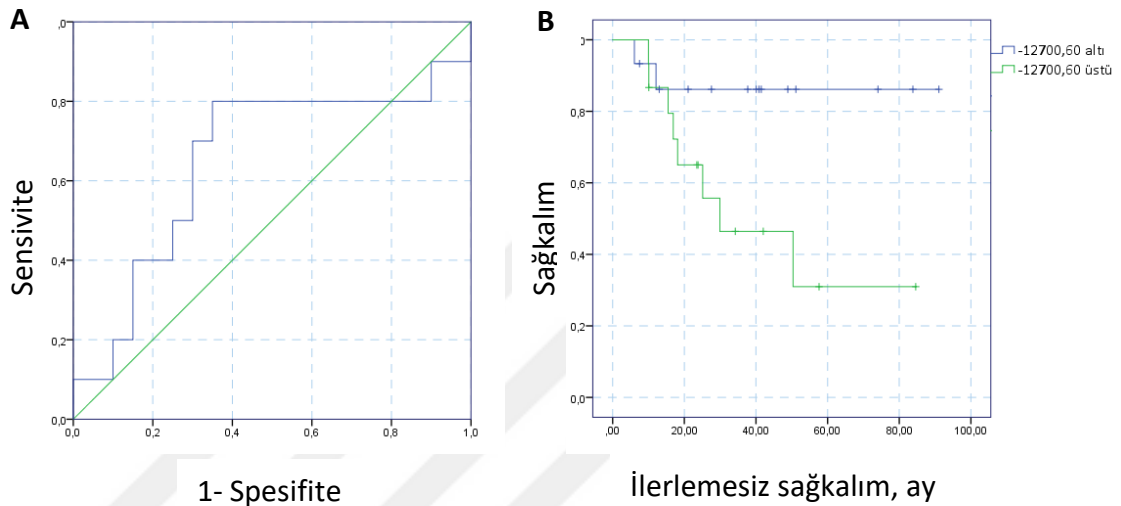


Şekil 12. HL vakalarında ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili toplam sağ kalım (B) grafikleri

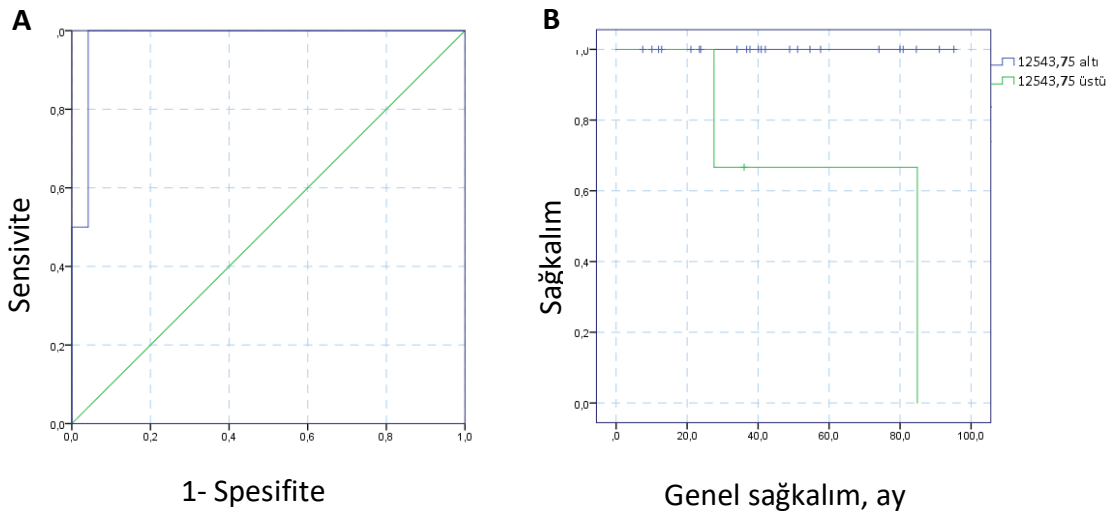
Ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,65; $p=0,18$; eşik değer: $-12700,60 \text{ mm}^2 \times \text{SUVmax}$; sensivite: %80, spesifite: %65) (Şekil 13-A). Ara PET-BT ve tanı PET-BT TTVY değeri farkı eşik değerinin üstünde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 29,9 ay (%95 GA: 1,3-58,5), eşik değerinin altında olan hastalarda ise ortalama hastalıksız sağ kalım 79,7 ay (%95 GA: 65,1-94,3; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır ($p=0,04$) (Şekil 13-B).

Çalışmaya dahil edilen HL vakalarında ΔTTVY değerinin hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,57; $p=0,50$; eşik değer: %96,52; sensivite: 50, spesifite: 70). Değişim %96,52'nin altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 48,4 ay (%95 GA: 25,9-70,8; ortancaya ulaşamadı), üstünde olan hastalarda ise ortalama hastalıksız sağ kalım 67,3 aydır (%95 GA: 50,2-84,4; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,22$).

Son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın toplam sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,97; $p=0,02$; eşik değer: 12543,75 mm²xSUVmax; sensivite:100, spesifite:96) (Şekil 14-A). Son PET-BT ve tanı PET-BT TTVY değeri farkı eşik değerin üstünde olan hastaların 5 yıllık sağ kalımı %66 hesaplanmıştır ($p=0,01$) (Şekil 14-B).

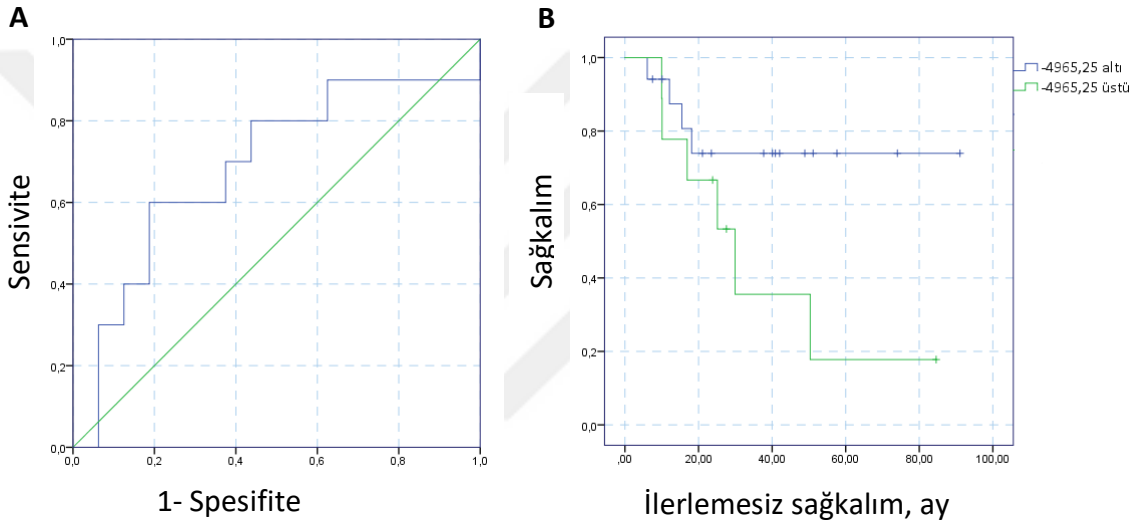


Şekil 13. HL vakalarında ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili hastalıksız sağ kalım (B) grafikleri



Şekil 14. HL vakalarında son değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili toplam sağ kalım (B) grafikleri

Son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,68; $p=0,11$; eşik değer: $-4965,25 \text{ mm}^2 \times \text{SUVmax}$; sensivite: %60, spesifite: %81) (Şekil 15-A). Son PET-BT ve tanı PET-BT TTVY değeri farkı eşik değerin üstünde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 29,9 ay (%95 GA: 14,7-45,1), eşik değerin altında olan hastalarda ise ortalama hastalıksız sağ kalım 70,7 aydır (%95 GA: 53,6-87,9; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,08$) (Şekil 15-B).



Şekil 15. HL vakalarında son değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili hastalıksız sağ kalım (B) grafikleri

Çalışmaya dahil edilen HL vakalarında ΔTTVYs değerinin hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,85; $p=0,03$; eşik değer: %98,89; sensivite:80, spesifite:94). Değişim %98,89'un altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 22,1 ay (%95 GA: 11,3-32,9; ortancaya ulaşamadı), üstünde olan hastalarda ise ortalama hastalıksız sağ kalım 81,2 aydır (%95 GA: 68,6-93,6; ortancaya ulaşamadı) ($p<0,001$).

4.3.2. Non-Hodgkin Lenfoma Grubunda Tek Değişkenli Analizler

Yaş kategorilerine göre değerlendirildiğinde 40 yaşın altında olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 97 ay (%95 GA: 83,7-110,4; ortancaya ulaşamadı), 40-60 arasında olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 114,8 ay (%95 GA: 72,5-157,1), 60 yaş ve üzeri olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 90,5 ay (%95 GA: 42,7-138,3) hesaplanmıştır ($p=0,016$). 40 yaşın altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 90,6 ay (%95 GA: 73,9-107,4; ortancaya ulaşamadı), 40-60 arasında olan hastalarda 77,9 ay (%95 GA: 61-94,8; ortancaya ulaşamadı), 60 yaş ve üzeri olan hastalarda ise 70,4 aydır (%95 GA: 46,6-94,2; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,27$). Kadın ve erkek cinsiyet arasında OS veya PFS açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,86$, $p=0,67$) (Tablo 21).

Tanı anında B semptomları olan hastalarda ortalama toplam sağkalım süresi 93,5 ay (%95 GA: 62,3-124,6; ortancaya ulaşamadı); B semptomları olmayanlarda ise 100,2 ay (%95 GA: 89,9-110,5; ortancaya ulaşamadı) olarak hesaplanmıştır ($p=0,38$) (Tablo 21). Tanı anında B semptomları olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 31 ay (%95 GA: 30,6-31,3), B semptomları olmayanlarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 84,7 aydır (%95 GA: 71,8-97,6; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,11$). ECOG performans skoru 2 ve üzerinde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım süresi 101,2 ay (%95 GA: 36,5-165,8) hesaplanmıştır ($p=0,14$).

Hastalık evresi 4 olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım süresi 96 ay (%95 GA:78-114,1; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır ($p=0,96$) (Tablo 21). Ortalama hastalıksız sağ kalım ise 82,8 aydır (%95 GA:61,3-104,3; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,33$). Ara değerlendirme PET-BT Deauville skorları incelendiğinde toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,68$; $p=0,33$).

Tablo 21. Non-Hodgkin lenfoma vakalarında risk faktörlerinin toplam sağ kalım üzerine etkilerinin tek değişkenli analizi

Değişken	Ortanca toplam sağkalım, ay	Güven aralığı (%95) ay	p değeri
Yaş			0,016
40-60	114,8	72,5-157,1	
>60	90,5	42,7-138,3	
Erkek Cinsiyet	99,4*	86,3-112,6	0,86
Tanıda B semptomu varlığı	93,5*	62,3-124,6	0,38
Evre 4	96*	78-114	0,96
SSS tutulumu	50,2*	16,1-84,2	0,37
Kİ tutulumu	97,7*	78,5-116,8	0,94
Anemi	114,8	79,6-150	0,94
Trombositopeni	85,2*	44,1-126,2	0,25
Hipoalbuminemi	90,5	52,5-128,5	0,26
LDH yüksekliği	114,8	80,3-149,3	0,45
B2M yüksekliği	87,2*	71,1-103,3	0,01
Tanı PET-BT TTVY yüksekliği	91,6*	78,1-105,1	0,054

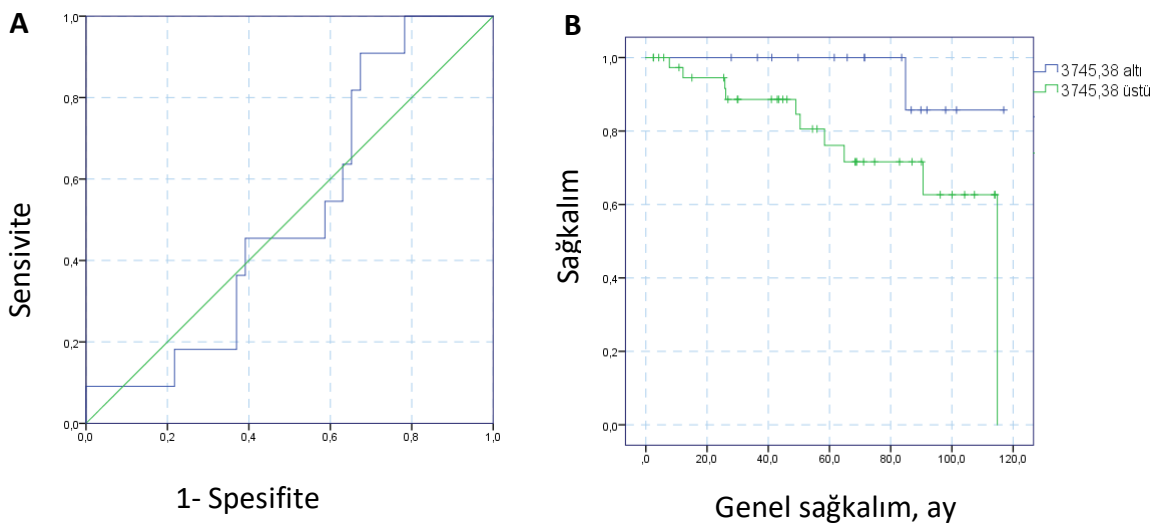
*: ortanca değere ulaşamaması sebebi ile ortalama değerleri verilmiştir

B2M: Beta-2 mikroglobin, **Kİ:** Kemik iliği, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **PET-BT:** Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi, **SSS:** Santral sinir sistemi, **TTVY:** Toplam tümör volüm yükü (mm²xSUVmax)

Tanı anında SSS tutulumu olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 50,2 aydır (%95 GA:16,1-84,2; ortancaya ulaşamadı) (p=0,37). Ortanca hastalıksız sağkalım süresi ise 30,8 aydır (%95 GA: 0-71,1) (p<0,001). Tanı anında kemik iliği tutulumu olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 97,7 aydır (%95 GA: 78,5-116,8; ortancaya ulaşamadı) (p=0,94). Ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise 76 aydır (%95 GA: 51,2-100,7; ortancaya ulaşamadı) (p=0,45). Anemisi olan hastalarda ortanca toplam sağ kalım süresi 114,8 ay (%95 GA: 79,6-150), ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise 80,6 ay (%95 GA: 60,2-101; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır (sırasıyla p=0,94; p=0,89). Trombositopenisi olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım süresi 85,2 ay (%95 GA: 44,1-126,2; ortancaya ulaşamadı), ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise 69,4 ay (%95 GA: 39-99,8; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır (sırasıyla p=0,26; p=0,85) (Tablo 21).

Hipoalbuminemisi olan hastalar değerlendirildiğinde ortalama toplam sağ kalım süresi 90,5 ay (%95 GA: 52,5-128,5), ortalama hastalıksız sağ kalım ise 40,9 ay (%95 GA: 24,6-57,2) hesaplanmıştır (sırasıyla $p=0,25$; $p=0,11$). LDH yüksekliği olan (>248 U/L) hastalar değerlendirildiğinde ortalama toplam sağ kalım 114,8 ay (%95 GA: 80,3-149,3), ortalama hastalıksız sağ kalım ise 79,2 ay (%95 GA: 63,4-95; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır (sırasıyla $p=0,45$; $p=0,58$). B2M yüksekliği olan (>2366 ng/mL) hastalar değerlendirildiğinde ortalama toplam sağ kalım 87,2 ay (%95 GA: 71,1-103,3; ortancaya ulaşamadı), ortalama hastalıksız sağ kalım ise 79,7 ay (%95 GA: 0-158,7; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır (sırasıyla $p=0,01$; $p=0,06$) (Tablo 21).

Tanı PET-BT TTVY ile toplam sağ kalım ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,51; $p=0,87$; eşik değer: 3745,38 $\text{mm}^2 \times \text{SUV}_{\text{max}}$; sensitivite: %91, spesifite: %33) (Şekil 16-A). TTVY değeri eşik değerin üstünde olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 91,6 ay (%95 GA: 78,1-105,1; ortancaya ulaşamadı), TTVY değeri eşik değerin altında olan hastalarda ise ortalama toplam sağ kalım 112,3 ay (%95 GA: 104-120,6; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır ($p=0,054$) (Tablo 21) (Şekil 16-B). TTVY değeri eşik değerin altında olan hastalarda 4 yıllık sağ kalım %100, eşik değerin üzerinde olan hastalarda ise %88 olarak saptanmıştır.

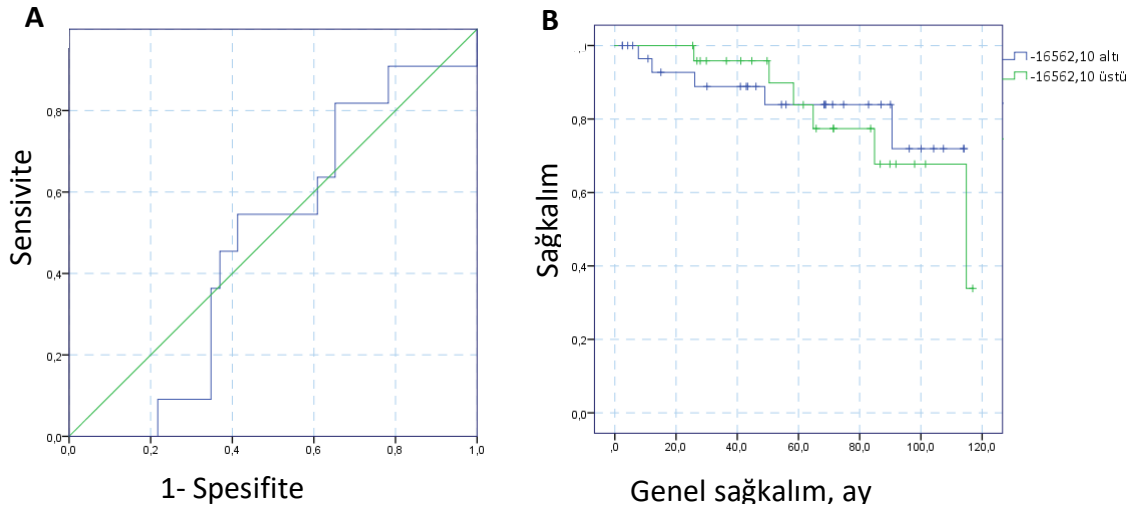


Şekil 16. NHL vakalarında TTVY ROC eğrisi (A) ve TTVY ilişkili sağ kalım (B) grafiği

Tanı PET-BT TTVY ile hastalıksız sağ kalım ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,35; $p=0,84$; eşik değer: 5214,25 mm²xSUVmax; sensitivite: %68, spesifite: %32). TTVY değeri eşik değerın üstünde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 74,6 ay (%95 GA: 60-6-88,5; ortancaya ulaşamadı), TTVY değeri eşik değerın altında olan hastalarda ise ortalama hastalıksız sağ kalım 101,2 ay (%95 GA: 70-3-132) hesaplanmıştır ($p=0,53$). TTVY değeri eşik değerın altında olan hastalarda 4 yıllık hastalıksız sağ kalım %74, eşik değerın üzerinde olan hastalarda ise %65 olarak saptanmıştır.

Ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın toplam sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,47; $p=0,82$; eşik değer: -16562,10 mm²xSUVmax; sensitivite:55, spesifite:59) (Şekil 17-A). Ara PET-BT ve tanı PET-BT TTVY değeri farkı eşik değerın üstünde olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 114,8 ay (%95 GA: 71,8-157,7), eşik değerın altında olan hastalarda ise ortalama toplam sağ kalım 97 ay (%95 GA: 83,6-110,4; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır ($p=0,88$) (Şekil 17-B).

Çalışmaya dahil edilen NHL vakalarında Δ TTVYa toplam sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,42; $p=0,45$; eşik değer: %99,09; sensitivite:18, spesifite:74). Değişim %99,09'un altında olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 89,5 ay (%95 GA: 75,5-103,6; ortancaya ulaşamadı), üstünde olan hastalarda ise ortalama toplam sağ kalım 98,3 ay (%95 GA: 87,5-109,1; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır ($p=0,93$).



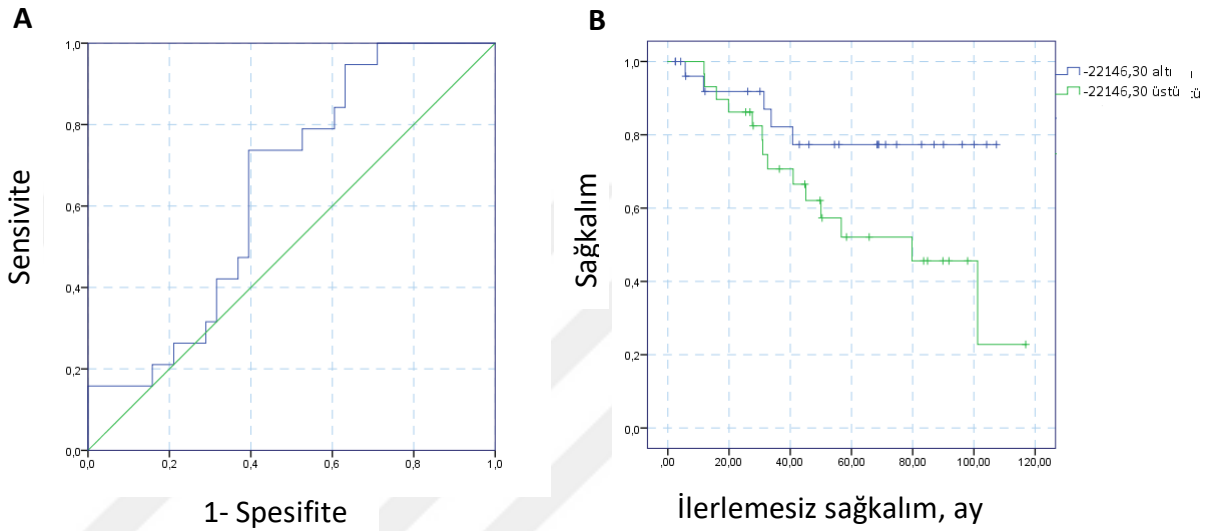
Şekil 17. NHL vakalarında ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi **(A)** ve bu fark ile ilişkili toplam sağ kalım **(B)** grafikleri

Ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,64; $p=0,07$; eşik değeri: $-22146,30 \text{ mm}^2 \times \text{SUVmax}$; sensivite: %74, spesifite: %61) (Şekil 18-A). Ara PET-BT ve tanı PET-BT TTVY değeri farkı eşik değerin üstünde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 79,7 ay (%95 GA: 48-111,4), eşik değerin altında olan hastalarda ise ortalama hastalıksız sağ kalım 88,8 ay (%95 GA: 74,4-103,2; ortancaya ulaşılamadı) hesaplanmıştır ($p=0,061$) (Şekil 18-B).

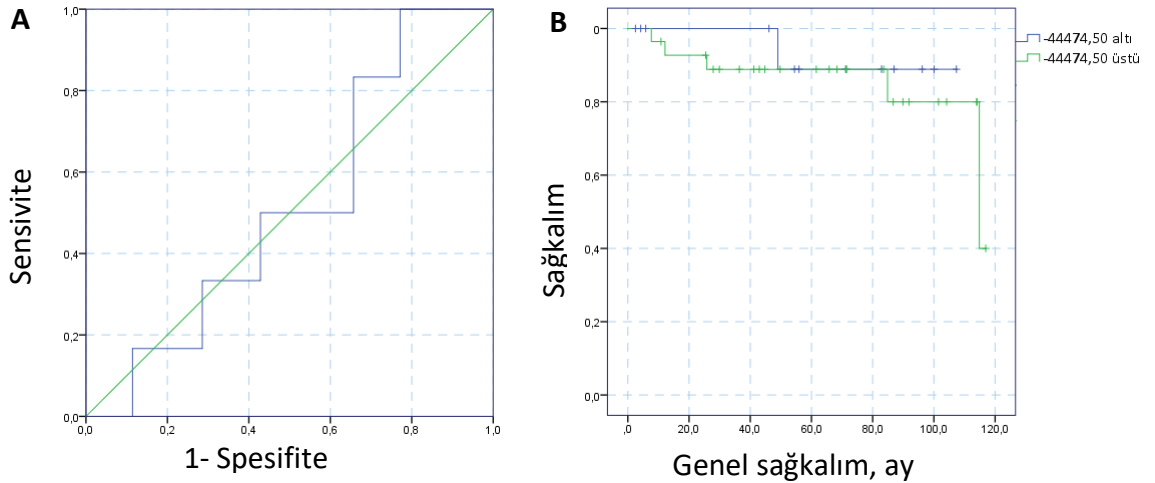
Çalışmaya dahil edilen NHL vakalarında ΔTTVY değerinin hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değeri belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,57; $p=0,37$; eşik değeri: %99,39; sensivite: 37, spesifite: 76). Değişim %99,39'un altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 71,9 ay (%95 GA: 52,7-91; ortancaya ulaşılamadı), üstünde olan hastalarda ise ortalama hastalıksız sağ kalım 86,1 ay (%95 GA: 71,8-100,4; ortancaya ulaşılamadı) hesaplanmıştır ($p=0,37$).

Son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın toplam sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize

etmek için ROC eğrisi ile eşik değeri belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,51; $p=0,91$; eşik değeri: $-44474,50 \text{ mm}^2 \times \text{SUVmax}$; sensitivite:83, spesifite:34) (Şekil 19-A). Son PET-BT ve tanı PET-BT TTVY değeri farkı eşik değerin üstünde olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 114,8 ay (%95 GA: 72,6-157), eşik değerinin altında olan hastalarda ise ortalama toplam sağ kalım 100 ay (%95 GA: 88,8-112,8; ortancaya ulaşamadı) hesaplanmıştır ($p=0,64$) (Şekil 19-B).



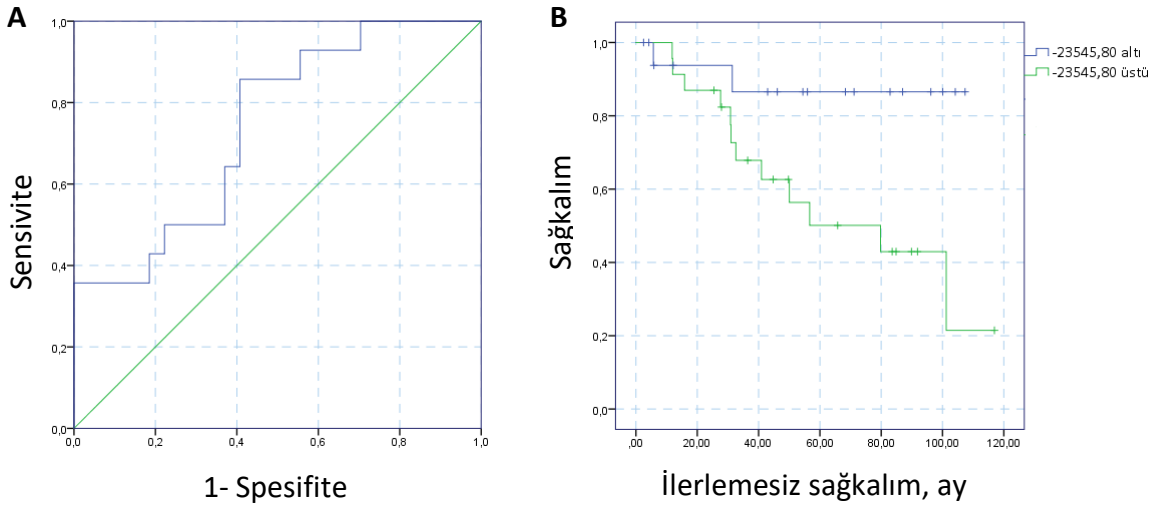
Şekil 18. NHL vakalarında ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili hastalıksız sağ kalım (B) grafikleri



Şekil 19. NHL vakalarında son değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi (A) ve bu fark ile ilişkili toplam sağ kalım (B) grafikleri

Çalışmaya dahil edilen NHL vakalarında Δ TTVYs değerinin toplam sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,67; $p=0,18$; eşik değer: %99,12; sensitivite:67, spesifite:74). Değişim %99,12'nin altında olan hastalarda ortalama toplam sağ kalım 91 ay (%95 GA: 64,2-117,7; ortancaya ulaşamadı), üstünde olan hastalarda ise ortalama toplam sağ kalım 109,4 aydır (%95 GA: 99,5-119,4; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,09$).

Son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,74; $p=0,01$; eşik değer: $-23545,80 \text{ mm}^2 \times \text{SUVmax}$; sensitivite: %86, spesifite: %59) (Şekil 20-A). Son PET-BT ve tanı PET-BT TTVY değeri farkı eşik değerin üstünde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 79,7 ay (%95 GA: 27,9-131,6), eşik değerin altında olan hastalarda ise ortalama hastalıksız sağ kalım 95,5 aydır (%95 GA: 80,1-110,8; ortancaya ulaşamadı) ($p=0,02$) (Şekil 20-B).



Şekil 20. NHL vakalarında son değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY arasındaki farkın ROC eğrisi **(A)** ve bu fark ile ilişkili hastalıksız sağ kalım **(B)** grafikleri

Çalışmaya dahil edilen NHL vakalarında Δ TTVYs değerinin hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer belirlenmiştir (GA: %95; AUC: 0,82; $p=0,001$; eşik değer: %94,2; sensitivite:64, spesifite:100). Değişim %94,2'nin altında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 39,1 ay (%95 GA: 18,8-59,5; ortancaya ulaşamadı), üstünde olan hastalarda ise ortalama hastalıksız sağ kalım 99,9 aydır (%95 GA: 86,5-113,3; ortancaya ulaşamadı) ($p<0,001$).

4.4. Çok Değişkenli Analizler

4.4.1. Hodgkin Lenfoma Grubunda Çok Değişkenli Analizler

Tek değişkenli analizlerde toplam sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörler çok değişkenli analizlerle incelenmiştir. Buna göre; trombositopeni, tedavi sonu DS ve son PET-BT ile tanı PET-BT TTVY değerleri arasındaki farkın eşik değerin üstünde olması dönemsel ölüm riski üzerinde istatistiksel anlamlı bir artış yaratmamıştır (sırasıyla $p=0,82$, $p=0,99$, $p=0,85$).

Tek değişkenli analizlerde hastalıksız sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörler çok değişkenli analizlerle incelenmiştir. Buna göre; tedavi sonu DS 4 olması 987,1 kat (%95 GA: 9,2-105557; $p=0,004$); tedavi sonu DS 5 olması 69,4 kat (%95 GA: 3,4-1381; $p=0,005$) relaps riskinde artış yaratmaktadır. Ara PET-BT ile tanı PET-BT TTVY değerleri arasındaki farkın ve son PET-BT ile tanı PET-BT TTVY değerleri arasındaki farkın eşik değerin üstünde olması relaps riski üzerinde istatistiksel anlamlı bir artış yaratmamıştır (sırasıyla $p=0,22$, $p=0,09$).

4.4.2. Non-Hodgkin Lenfoma Grubunda Çok Değişkenli Analizler

Tek değişkenli analizlerde toplam sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörler çok değişkenli analizlerle incelenmiştir. Buna göre; yaş, B2M değerinin tanı anında yüksek olması, tedavi sonu DS 1-4 ve tanı PET-BT TTVY değerinin eşik değerin üzerinde olması dönemsel ölüm riski üzerinde istatistiksel anlamlı bir

artış yaratmamıştır (Tablo 22). Tedavi sonu DS 5 olması 23,1 kat (%95 GA: 2,1-245,1) artış yaratmakta olup artmış bu risk istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p=0,009).

Tek değişkenli analizlerde hastalıksız sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan faktörler çok değişkenli analizlerle incelenmiştir. Buna göre; B2M değerinin tanı anında yüksek olması 26,5 kat (%95 GA: 2,2-313,6; p=0,009); SSS tutulumu olması 0,3 kat (%95 GA: 0,003-0,25; p=0,001); tedavi sonu DS 4 olması 326,4 kat (%95 GA: 10,7-9915,6; p=0,001); tedavi sonu DS 5 olması 52 kat (%95 GA: 6,9-390; p<0,001); Son PET-BT ile tanı PET-BT TTVY değerleri arasındaki farkın eşik değerin üstünde olması 7,6 kat (%95 GA: 1-55,6; p=0,04) relaps riskinde artış yaratmaktadır.

Tablo 22. Non-Hodgkin lenfoma vakalarında risk faktörlerinin toplam sağ kalım üzerine etkilerinin çok değişkenli analizi

Değişken	HR	Güven aralığı (%95)	p değeri
Yaş			
40-60 ile 40<yaş	0,39	0,022-7,1	0,53
>60 ile 40<yaş	0,53	0,024-11,9	0,69
B2M yüksekliği	0,62	0,035-10,9	0,74
Tedavi sonu PET-BT Deauville skoru	-	-	0,99
DS 2 ile DS 1	-	-	0,99
DS 3 ile DS 1	-	-	0,99
DS 4 ile DS 1	23,1	2,1-245,1	0,009
DS 5 ile DS 1			
Tanı PET-BT TTVY yüksekliği	3,9	0,1-112,8	0,41

B2M: Beta-2 mikroglobin, **DS:** Deauville skoru, **PET-BT:** Pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi, **TTVY:** Toplam tümör volüm yükü (mm²xSUVmax)

5. TARTIŞMA

HL ve NHL vakalarında görüntüleme tekniği olarak PET-BT; tanı, evreleme, prognoz ve yanıt değerlendirme alanlarında artan sıklıkla kullanılmaktadır. (2-4). Tedavi sonucunu öngörmede ise Deauville skoru, TTVY gibi PET-BT ölçümleri çalışmalarda rapor edilmekte ve TTVY'nin PFS ve OS ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (7). Fakat FDG PET-BT kullanarak TTVY'yi ölçmenin optimal yolu üzerinde bir fikir birliği yoktur (8). Hastanemizde 2010-2022 arasında tanı almış HL ve NHL hastalarını dahil ettiğimiz bu çalışmada hem vakaların özellikleri incelenmiş hem de TTVY'nin OS ve PFS üzerine etkisi incelenmiştir.

18 yaş ve üzerinde toplam 87 (HL %34,4; NHL %65,6) hastanın dahil edildiği bu çalışmada, hastaların ortalama tanı yaşı HL grubunda 30, NHL grubunda ise 54 olup büyük çoğunluğu erkektir (HL %70; NHL %52,6). Ortanca tanı yaşı açısından kohortumuz literatürle uyumlu değerlendirilmiştir. İspanya'da 915 HL hastası ile yapılan çalışmada ortalama tanı yaşı 35 olarak saptanmıştır (113). Türkiye'de 4239 lenfoma hastasının dahil edildiği Sağlam ve ark. yaptığı çalışmada ise klasik HL hastalarının ortalama tanı yaşı 32 saptanmıştır (16). ABD'de 4539 NHL hastasının dahil edildiği Anamarija M. Perry ve ark. yaptığı çalışmada NHL vakalarının alt gruplara göre ortalama tanı yaşı yüksek gradeli B lenfomalar için 53, düşük gradeli B lenfomalar için 61, T-NK hücreli lenfomalar için ise 45 saptanmış ve NHL hastalarının %57,1'i erkektir (114). Sağlam ve ark. yaptığı çalışmada NHL vakalarının alt gruplara göre ortalama tanı yaşı yüksek gradeli B lenfomalar için 53, düşük gradeli B lenfomalar için 59, T-NK hücreli lenfomalar için ise 49 saptanmış ve NHL hastalarının %56,9'u erkektir (16). Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen komorbiditeler, toplumda da sık olarak görülen hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı olmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen HL hastalarının %33,3'ünde tanı anında Kİ tutulumu izlenmiştir. Literatürde tanı anında hastaların %5-%15 arasında Kİ tutulumu görüldüğü bildirilmiştir (115). Çalışmamıza dahil edilen NHL hastalarının %28,1'inde

tanı anında Kİ tutulumu izlenmiştir. Literatürde NHL hastalarında ise alt gruplara göre DBBHL hastalarının %8-35'inde, FL hastalarının %40-70'inde, MCL hastalarının %50-80'inde, periferik T-hücreli lenfoma hastalarının %30-75'inde, anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma hastalarının %50-80'inde ve anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarının %10-20'sinde tanı anında Kİ tutulumu görüldüğü bildirilmiştir (115). Çalışmamızda Kİ tutulumu PET-BT tutulumu ile değerlendirilmiş olması, patolojik Kİ verilerinin kullanılmamış olması ve vaka sayımızın nispeten az olması nedeni ile literatür ile farklı veriler elde edildiği düşünülmüştür.

HL grubunda çalışmamıza dahil edilen hastaların %46,7'si evre 2, %26,7'si evre 4; NHL grubunda ise %33,3'ü evre 4 hastalığa sahiptir. 65 HL hastasının dahil edildiği bir çalışmada %26 hastada evre 4 hastalık saptanmıştır (116). 352 NHL hastasının dahil edildiği bir çalışmada %30,1 hastada evre 1 hastalık saptanmıştır (117).

Çalışmamıza dahil edilen HL hastalarının %33'ünde B semptomları, %63,3'ünde tanı anında anemi izlenmiştir. 65 HL hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %36'sında B semptomları, %46'sında anemi ($Hb < 12$ g/dL) saptanmıştır (116). 512 HL hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada ise %57,4 hastada tanı anında anemi ($Hb < 12$ g/dL) saptanmıştır (118). Çalışmamıza dahil edilen NHL hastalarının %36,8'inde tanı anında anemi izlenmiştir. 1128 NHL hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise hastaların %77,7'sinde tanı anında anemi ($Hb < 12$ g/dL) saptanmıştır (118). Literatürde yapılan birçok çalışma ve bizim çalışmamız değerlendirildiği zaman HL ve NHL vakalarında tanı anında anemi görülme sıklığı yüksektir bu yüzden zamanında müdahale ve optimal anemi yönetimi sağlamak için hastaların dikkatle izlenmesi önemlidir.

Çalışmamıza dahil edilen HL hastalarının %70'ini nodüler sklerozan alt tipi, NHL hastalarının ise %54,5'ünü DBBHL ve %12,3'ünü FL alt tipi oluşturmaktadır. Literatürde HL vakalarının %80-85'ini klasik alt tipi oluşturmaktadır (119). 4539 NHL hastasının dahil edildiği bir çalışmada vakaların %42,5'ini DBBHL ve %15,3'ünü ise FL hastalarının oluşturduğu saptanmıştır (114). HL ve NHL gruplarında sık görülen alt tip

dağılımları literatür ile uyumlu bulunmuştur fakat çalışmaya dahil edilen vaka sayısı az olması nedeni ile diğer alt tiplerin dağılımı literatür ile uyumlu değildir.

Çalışmaya dahil edilen HL hastalarının IPS7 skorları hesaplandığında %66,7'si düşük riskli (0-2), %30'u orta riskli (3-4), %3,3'ü yüksek riskli (5-7) gruplarda değerlendirilmiştir. 65 HL hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %77,7'si IPS düşük riskli (0-2), %22,3'ü ise yüksek riskli (≥ 3) olarak değerlendirilmiştir (116). Çalışmamıza dahil edilen DBBHL vakalarının IPI skorları hesaplandığında hastaların %6,5'i düşük riskli, %12,9'u düşük-orta riskli, %35,5'i orta-yüksek riskli, %45,2'si yüksek riskli gruplardadır. 2124 DBBHL hastasının dahil edildiği bir çalışmada vakaların %34'ü düşük riskli, %23'ü düşük-orta riskli, %23'ü orta-yüksek riskli, %20'si yüksek riskli gruplarda değerlendirilmiştir (120). Çalışmamıza dahil edilen DBBHL vakalarının NCCN-IPI skorları hesaplandığında ise %9,7'si düşük riskli %16,1'i düşük-orta riskli, %61,3'ü orta-yüksek riskli, %12,9'u yüksek riskli gruplardadır. 2124 DBBHL hastasının dahil edildiği aynı çalışmada vakaların %13'ü düşük riskli, %41'i düşük-orta riskli, %36'sı orta-yüksek riskli, %10'si yüksek riskli gruplarda değerlendirilmiştir (120). Çalışmamıza dahil edilen HL ve DBBHL tanıları olan hastaların diğer çalışmalara göre daha yüksek riskli grupta olmasının sebebi olarak dahil edilen hasta sayısının az olması ve hastanemizin 3. basamak bir referans merkez olması gösterilebilir.

Çalışmamıza dahil edilen 87 hastada en sık PET-BT tutulumu servikal, periaortik ve mediastinal lenf nodlarında saptanmıştır. HL grubunda en sık sol servikal, sağ servikal ve periaortik lenf nodlarında, NHL grubunda ise en sık periaortik, mediastinal, servikal lenf nodlarında tutulum saptanmıştır. Literatür incelendiği zaman HL hastalarında en sık mediastinal, supraklaviküler ve servikal lenf nodu tutulumları bildirilmektedir (30). Klasik HL, DBBHL ve yüksek gradeli B lenfoma tanısı olan 61 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise en sık infraklaviküler, hiler ve mediastinal lenf nodu tutulumu saptanmıştır (121).

Çalışmamıza dahil edilen HL grubunda tedavide ilk basamak olarak ABVD tercih edilmiştir. %23,3 hastaya TART ve %33,3 hastaya HKHN uygulanmıştır. HL vakalarında ABD ve diğer birçok ülkede de standart tedavi ABVD'den oluşur (122,

123). Almanya'da ise BEACOPP rejimi popülerdir (124). Seçilmiş hasta gruplarında TART uygulanması önerilmektedir (74, 125-127). Relaps hastalıkta ise kurtarma kemoterapisini takiben OKHN ile geleneksel kemoterapiye göre daha uzun süreli hastalıksız sağkalım sağladığı gösterilmiştir (128, 129). Çalışmamıza dahil edilen NHL grubunda ise ilk basamak olarak %68,4 hastada R-CHOP tercih edilmiştir. %33,3 hastaya TART ve %35,1 hastaya HKHN uygulanmıştır. Literatürde DBBHL vakalarında tedavi seçeneği R-CHOP (130) ve FL vakalarında R-bendamustin (131) önerilmektedir. Lokal hastalığı olan ve seçilmiş DBBHL vakalarında TART önerilmektedir (81). Literatürde NHL vakalarında ilk remisyon veya relaps hastalıkta HKHN uygulanmaktadır (132-134).

Çalışmamıza dahil edilen HL hastalarının 5 yıllık sağkalımı %95 hesaplanmıştır. NHL grubunda ise hastaların 5 yıllık sağkalımı %83 hesaplanmıştır. ABD ise HL hastalarının 5 yıllık sağkalımı %89.1, NHL hastalarının ise 5 yıllık sağkalımı %73.8'dir (15). Çalışmamıza dahil edilen HL hastalarının %26,7'sinin, NHL hastalarının ise %33,3'ünün evre 4 hastalığa sahip olması; HL grubunda SSS tutulumu olan hastanın olmaması, NHL grubunda ise %5,3 hastanın SSS tutulumunun olması sebepleri nedeniyle 5 yıllık toplam sağ kalım oranları daha yüksek saptanmış olabilir.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, B semptomları varlığı, ECOG performans skoru, evre, DS, tanı PET-BT TTVY, ara PET-BT TTVY ile tanı PET-BT TTVY arasındaki fark, son PET-BT TTVY ile tanı PET-BT TTVY arasındaki fark, Δ TTVYa, Δ TTVYs, Kİ tutulumu, SSS tutulumu, LDH ve B2M yüksekliği, hipoalbuminemi, anemi ve trombositopeni değişkenlerinin HL ve NHL gruplarında ayrıca toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler olan yaş için 40 ve 60, ECOG performans skoru için 2 eşik değerleri literatürdeki benzer araştırmalara bakılarak belirlenmiştir. TVY; her lenf nodu bölgesi için tutulan alanın PET-BT'deki en geniş iki çapı ve SUVmax çarpımları ile elde edilmiştir. Dalak, karaciğer ve kemik iliği bölgeleri için ise fokal tutulan alanın PET-BT'deki en geniş iki çapı ve SUVmax çarpımları ile elde edilmiştir. TTVY ise her vaka için tutulan alanların TVY'lerinin toplamı olacak şekilde tanı, ara ve tedavi sonu PET-

BT'ler için hesaplanmıştır. Ayrıca TTVY'nin toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine etkisini daha net gösterebilmek için ara ve tedavi sonu PET-BT TTVY'leri ile tanı PET-BT TTVY farkları, Δ TTVYa ve Δ TTVYs hesaplanmıştır. TTVY değerleri sayısal değişkenler olması nedeni ile ölüm ve relaps durumuna göre ayrı ayrı eşik değerleri belirlenmiş ve buna göre kategorize edilmiştir. LDH yüksekliği, hipoalbuminemi, anemi ve trombositopeni için ise laboratuvarımızda belirlenmiş olan eşik değerler kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen HL grubunda; yaşı 60 üzerinde, kadın cinsiyet ve B semptomları olan hastalarda daha kısa toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süresi saptanmış olmasına rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HL vakalarının dahil edildiği birçok çalışmada ek prognostik faktörler ile birlikte çok değişkenli analizler yapılarak yaşı, kadın cinsiyet ve B semptomlarının farklı aşamalar ve tedaviler için olumsuz prognostik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (135-139). Çalışmaya dahil edilen NHL grubunda yaşı 60 üzerinde olması kısa toplam sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,016$). Çoklu analizler ile değerlendirildiğinde ileri yaşı olumsuz prognostik etkisi gösterilememiştir ($p=0,69$). Kadın cinsiyet ve B semptomlarının varlığında daha kısa toplam sağ kalım saptanmış olmasına rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yaş, kadın cinsiyet ve B semptomları olan hastalarda daha kısa hastalıksız sağ kalım süresi saptanmış olmasına rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. NHL vakalarında ileri yaşı olumsuz prognostik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ve uluslararası IPI, FLIPI, MALT-IPI, MIPI prognostik indekslerde yerini almıştır (60, 64, 67, 70). Yaş sadece lenfoma hastaları için risk faktörü değildir. Yaşlı hastalarda bağışıklık sisteminin azalmış kapasitesi, diğer nedenlere bağlı artan morbidite ve mortalite ve bununla birlikte tedavi ilişkili morbiditenin artması nedeniyle prognostik bir faktör olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır. Cinsiyet ayrıca iyi bilinen ancak patofizyolojik olarak iyi anlaşılmayan bir prognostik faktördür. B semptomlarının uzun yıllardır klinik öneme sahip olduğu da bilinmektedir. Çalışmamızda bu faktörlerin toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkisinin gösterilememiş olmasının sebebi dahil edilen hasta sayısının düşüklüğü olabilir.

Çalışmaya dahil edilen HL ve NHL gruplarında ECOG performans skoru ile OS ve PFS açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Lenfoma alt tipine göre yapılan çalışmalarda $ECOG \geq 2$ olması DBBHL için IPI, MHL için MIPI skora sistemine olumsuz prognostik faktör olarak eklenmiştir (60, 70). Çalışmaya dahil edilen HL ve NHL gruplarında LDH yüksekliği ile OS ve PFS açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tümör volümü ile direkt ilişkili olarak görülen LDH düzeyi HL ve NHL vakalarında prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. 185 HL vakasının dahil edildiği bir çalışmada LDH yüksek olan hastanın ortalama sağ kalımlarının daha kısa olduğu saptanmıştır (140). 352 NHL vakasının dahil edildiği bir çalışmada LDH yüksek olan hastanın ortalama sağ kalımlarının daha kısa olduğu ve tedaviye yanıtın daha kötü olduğu saptanmıştır (117). Çalışmaya dahil edilen NHL grubunda B2M yüksek olması kısa toplam sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,01$). Çoklu analizlerde NHL hastalarında B2M yüksekliği dönemsel ölüm riski üzerinde istatistiksel anlamlı bir artış yaratmamıştır. 217 HL vakasının dahil edildiği bir çalışmada B2M yüksek olması toplam sağkalım için bağımsız ve olumsuz prognostik faktör olarak saptanmıştır (141). 149 NHL ve 40 HL vakasının dahil edildiği bir çalışmada B2M yüksek olması kısa toplam sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (142). ECOG performans skorunun ≥ 2 , LDH ve B2M yüksekliğinin prognostik etkisi çalışmamızda gösterilememiş olmasının sebebi dahil edilen hasta sayısının düşüklüğü olabilir.

Çalışmaya dahil edilen HL ve NHL gruplarında tanı anında kemik iliği tutulumu ile OS ve PFS açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. 185 HL vakasının dahil edildiği bir çalışmada kemik iliği tutulumunun kısa toplam sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (140). 352 NHL vakasının dahil edildiği bir çalışmada kemik iliği tutulumunun kısa toplam sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (117). Çalışmaya dahil edilen HL ve NHL gruplarında tanı anında anemi olması ile OS ve PFS açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. HL vakaları için IPS, splenik MZL vakaları için HPLL skora sistemlerinde Hb değeri olumsuz risk faktörü olarak eklenmiştir (34, 68). Çalışmaya dahil edilen HL vakalarında tanı anında trombositopeni olması kısa toplam sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,012$). Çoklu analizlerde trombositopeni HL hastalarında dönemsel ölüm riski üzerinde istatistiksel anlamlı bir artış

yaratmamıştır. NHL vakalarında ise trombositopeni ile OS ve PFS açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde splenik MZL vakaları için HPLL skortlama sistemlerinde trombositopeni olumsuz risk faktörü olarak eklenmiştir (68). Çalışmaya dahil edilen HL ve NHL gruplarında tanı anında hipoalbuminemi olması ile OS ve PFS açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. 185 HL vakasının dahil edildiği bir çalışmada tanı anında hipoalbuminemi (albumin düzeyi $\leq 3,5$ g/dL) olması kısa toplam sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (140). Kemik iliği tutulumu, anemi, trombositopeni ve hipoalbumineminin prognostik etkisi çalışmamızda gösterilememiş olmasının sebebi dahil edilen hasta sayısının düşüklüğü olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen HL hastalarında tanı PET-BT TTVY ile toplam sağ kalım ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için yapılan ROC eğrisi analizi ile eşik değer 16368,7 mm²xSUVmax olarak belirlenmiştir. Toplam sağ kalım; TTVY değeri eşik değer üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,65). Tanı PET-BT TTVY ile hastalıksız sağ kalım ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için yapılan ROC eğrisi analizi ile eşik değer 44451,55 mm²xSUVmax olarak belirlenmiştir. Hastalıksız sağ kalım; TTVY değeri eşik değer üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,28). 100 yüksek riskli evre 2 HL hastasının dahil edildiği bir çalışmada TTVY ile hastalıksız sağ kalım ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için TTVY eşik değer 155 mL belirlenmiştir. Hastalıksız sağ kalım TTVY değeri eşik değer üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (143). 258 erken evre HL vakasının dahil edildiği başka bir çalışmada ise TTVY ile OS ve PFS ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için TTVY eşik değer 147 cm³ olarak belirlenmiştir. OS ve PFS TTVY değeri eşik değer üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (144). Çalışmamızda HL vakalarında TTVY'nin toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerinde prognostik etkisi gösterilememiş olmasının sebebi dahil edilen hasta sayısının düşüklüğü olabilir. Ayrıca çalışmamızda TTVY verileri belirlenirken hastaların PET-BT raporlarında yer alan; tutulan bölgenin en

geniş iki çapı ve SUVmax çarpımları kullanılmıştır. Literatürde TTVY belirlenmesinde net fikir birliği olmaması da göz önünde bulundurulduğunda toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ilişkisinin gösterilememiş olmasının bir diğer sebebi de TTVY belirleme yöntemimiz olabilir. Hasta sayısının arttırılması, TTVY belirlenmesinde uygun yöntemin kullanılması; TTVY ve sağ kalım ilişkisinin ortaya çıkarılması açısından daha doğru olacaktır.

Çalışmamıza dahil edilen NHL hastalarında tanı PET-BT TTVY ile toplam sağ kalım ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için yapılan ROC eğrisi analizi ile eşik değer 3745,38 mm²xSUVmax olarak belirlenmiştir. Toplam sağ kalım; TTVY değeri eşik değer üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak sınırına anlamlıdır (p=0,054). TTVY değeri eşik değer altında olan hastalarda 4 yıllık sağ kalım %100, eşik değer üzerinde olan hastalarda ise %88 olarak saptanmıştır. Tanı PET-BT TTVY ile hastalıksız sağ kalım ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için yapılan ROC eğrisi analizi ile eşik değer 5214,25 mm²xSUVmax olarak belirlenmiştir. Hastalıksız sağ kalım; TTVY değeri eşik değer üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,53). TTVY değeri eşik değer altında olan hastalarda 4 yıllık hastalıksız sağ kalım %74, eşik değer üzerinde olan hastalarda ise %65 olarak saptanmıştır. 1414 DBBHL hastasının dahil edildiği GOYA çalışmasında TTVY ile OS ve PFS ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için yapılan ROC eğrisi analizi ile eşik değer 366 cm³ olarak belirlenmiştir. OS ve PFS TTVY değeri eşik değer üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TTVY değeri eşik değer altında olan hastalarda 4 yıllık toplam sağ kalım %86,6, eşik değer üzerinde olan hastalarda ise %74,5 olarak saptanmıştır. TTVY değeri eşik değer altında olan hastalarda 4 yıllık hastalıksız sağ kalım %74,7, eşik değer üzerinde olan hastalarda ise %59,7 olarak saptanmıştır (145). Çalışmamızda NHL vakalarında TTVY'nin toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerinde prognostik etkisi gösterilememiş olmasının sebebi dahil edilen hasta sayısının düşüklüğü ve birden fazla NHL alt tipinin dahil edilmesi olabilir. Ayrıca çalışmamızda HL grubunda da belirtildiği gibi TTVY belirleme yönteminin farklı olması toplam sağ kalım ve

hastaliksız sağ kalım ilişkisinin gösterilememiş olmasının bir diğer sebebi olabilir. Hasta sayısının ve alt tipleri temsil eden hasta sayısının arttırılması, TTVY belirlenmesinde uygun yöntemin kullanılması; TTVY ve sağ kalım ilişkisinin ortaya çıkarılması açısından daha doğru olacaktır.

Çalışmamıza dahil edilen HL hastalarında ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değerı ile tanı anındaki PET-BT TTVY değerı arasındaki farkın toplam sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değerleri belirlenmiştir. Toplam sağ kalım; TTVY farkı eşik değerın üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,36$). Hastaliksız sağ kalım; TTVY farkı eşik değerın üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$). Ayrıca HL vakalarının Δ TTVYa değerının toplam sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer %95,75 olarak belirlenmiştir. Toplam sağ kalım; Δ TTVYa değerı eşik değerın altında olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,14$). Δ TTVYa değerının hastaliksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer %96,52 olarak belirlenmiştir. Hastaliksız sağ kalım; Δ TTVYa değerı eşik değerın altında olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,22$). Literatürde HL vakalarında ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değerı ile tanı anındaki PET-BT TTVY değerı arasındaki farkın ve Δ TTVYa değerının değerlendirildiği çalışma görülmemiştir. Ara ve tanı anındaki TTVY değerlerinin farkının hastaliksız sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu ilişkinin gösterilmesi için daha fazla vakanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza dahil edilen NHL hastalarında da ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değerı ile tanı anındaki PET-BT TTVY değerı arasındaki farkın toplam sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değerleri belirlenmiştir. Ortalama toplam sağ kalım; TTVY fark değerı eşik değerın üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,88$). Hastalıksız sağ kalım; TTVY fark değeri eşik değerin üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak sınırına anlamlıdır ($p=0,06$). Ayrıca NHL vakalarının Δ TTVYa değerinin toplam sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer %99,09 olarak belirlenmiştir. Toplam sağ kalım; Δ TTVYa değeri eşik değerin altında olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,93$). Δ TTVYa değerinin hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer %99,39 olarak belirlenmiştir. Hastalıksız sağ kalım; Δ TTVYa değeri eşik değerin altında olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,37$). 61 BL hastasının dahil edildiği bir çalışmada Δ TTVYa eşik değer %94 olarak belirlenmiş ve Δ TTVYa eşik değerin üzerinde olan hastalarda ortalama sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkisi saptanmamıştır (146). 48 FL hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise Δ TTVYa eşik değer %66,3 olarak belirlenmiş ve Δ TTVYa eşik değerin üzerinde olan hastalarda daha iyi ortalama sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım sürelerine ulaşılmıştır (147). Ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın ve Δ TTVYa değerinin toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerinde prognostik etkisi gösterilememiş olmasının sebebi TTVY belirleme yönteminin farklı olması, dahil edilen hasta sayısının düşüklüğü ve birden fazla NHL alt tipinin dahil edilmesi olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen HL hastalarında son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer değerleri belirlenmiştir. Toplam sağ kalım; TTVY farkı eşik değerin üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$). Hastalıksız sağ kalım; TTVY farkı eşik değerin üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0,08$). Ayrıca HL vakalarının Δ TTVYs değerinin hastalıksız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer %98,89 olarak belirlenmiştir. Hastalıksız sağ kalım; Δ TTVYs değeri eşik değerin altında olan

hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Literatürde HL vakalarında son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın ve Δ TTVYs değerinin değerlendirildiği çalışma görülmemiştir. Son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın toplam sağ kalım ile, Δ TTVYs değerinin ise hastalısız sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu ilişkilerin gösterilmesi için daha fazla hasta sayısının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza dahil edilen NHL hastalarında da son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın toplam sağ kalım ve hastalısız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değerleri belirlenmiştir. Toplam sağ kalım; TTVY fark değeri eşik değerin üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,64$). Hastalısız sağ kalım; TTVY fark değeri eşik değerin üzerinde olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$). Ayrıca NHL vakalarının Δ TTVYs değerinin toplam sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer %99,12 olarak belirlenmiştir. Toplam sağ kalım; Δ TTVYs değeri eşik değerin altında olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,09$). Δ TTVYs değerinin hastalısız sağ kalım ile ilişkisini değerlendirmek ve kategorize etmek için ROC eğrisi ile eşik değer %94,2 olarak belirlenmiştir. Hastalısız sağ kalım; Δ TTVYs değeri eşik değerin altında olan hastalarda daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). 61 BL hastasının dahil edildiği bir çalışmada Δ TTVYs eşik değer %98 olarak belirlenmiş ve Δ TTVYs eşik değerin üzerinde olan hastalarda daha iyi ortalama sağ kalım ve hastalısız sağ kalım sürelerine ulaşılmıştır (146). Son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki farkın ve Δ TTVYs değerinin hastalısız sağ kalım ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu ilişkilerin gösterilmesi için daha fazla hasta sayısının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. TTVY fark değeri ve Δ TTVYs değerinin toplam sağ kalım üzerinde prognostik etkisi gösterilememiş olmasının sebebi ise TTVY

belirleme yönteminin farklı olması, dahil edilen hasta sayısının düşüklüğü ve birden fazla NHL alt tipinin dahil edilmesi olabilir.

Çalışmamızın öne çıkan bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki ve en önemlisi çalışmanın geriye dönük yapıda olmasıdır. Merkezimizde takip edilen hastaların tanı, ara veya tedavi sonu değerlendirmelerinde tercih edilen görüntüleme yöntemlerinin farklı (BT, MR, PET-BT gibi) olması ve TTVY verileri toplanırken yararlanılan hasta PET-BT raporlarında SUVmax ve boyut verilerinde eksiklikler bulunması nedeni ile hasta sayısının az olması da kısıtlılıklardan bir diğeridir. Literatürde TTVY çalışmaları genellikle belirli alt tipler ile yapılmış olup bizim çalışmamızda alt tipleri temsil eden hasta sayısı az olması nedeni ile her alt tip için ayrıca analiz yapılamamıştır. Bu sebeple alt tiplerin farklı özellikleri ortaya konulamamış ve sonuçlar genellenmiş olabilir. Literatürde benzer çalışmalarda TTVY ölçümleri nükleer tıp uzmanların tarafınca farklı yazılım ve teknikler kullanılarak PET-BT görüntülerinden elde edilmiştir ve standart bir yöntem yoktur. Bizim çalışmamızda ise TTVY değerleri hastaların PET-BT raporlarında bulunan tutulu alanın iki boyut ve SUVmax değerinin çarpımı ile elde edilmiştir. Bu yüzden çalışmamızda kullandığımız TTVY belirleme yöntemimizin farklı olması da kısıtlılıklarımızdan bir diğerini oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

“Lenfoma hastalarında PET-BT ile evreleme, yanıt ve prognostik değerlendirmelerin incelenmesi” adlı çalışmamızda; HL grubuna dahil edilen hastalarda, ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki fark eşik değerin üzerinde ise daha kısa hastalıksız sağ kalım süresi ile, son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki fark eşik değerin üzerinde ise daha kısa toplam sağ kalım süresi ile, Δ TTVYs değeri eşik değerin altında ise daha kısa hastalıksız sağ kalım süresi ile ilişkili bulunmuştur. NHL grubuna dahil edilen hastalarda; tanı PET-BT TTVY değeri eşik değerin üzerinde ise daha kısa toplam sağ kalım süresi ile, ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki fark eşik değerin üzerinde ise daha kısa hastalıksız sağ kalım süresi ile, son değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki fark eşik değerin üzerinde ise daha kısa PFS süresi ile, Δ TTVYs değeri eşik değerin altında ise daha kısa PFS ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, ara PET-BT tedavide yönlendirici bir görüntüleme yöntemi olsa da NHL’de toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süresini ön görmede etkin bulunmadı, HL’de ise sadece hastalıksız sağ kalımı öngörmede etkin bulundu. Esas olarak son değerlendirmedeki PET-BT TTVY ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki fark toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süresini ön görmede etkin bulundu. Özellikle HL hastalarında toplam sağ kalım süresi, NHL hastalarında ise hastalıksız sağ kalım süresi tahmininde etkin bulundu. Tanı PET-BT TTVY değeri metabolik aktif tümör yükünün bir belirteci olarak NHL hastalarında toplam sağ kalımı süresini tahmin etme açısından istatistiksel olarak sınırdan anlamlı bulundu.

Yapılan çalışmalarda NHL hastalarında tanı PET-BT TTVY değerinin yüksek olması ve Δ TTVYs değerinin düşük olması daha kısa OS ve PFS ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tanı TTVY değeri ve Δ TTVYs’nin yanı sıra; ara ve tedavi sonu değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki fark gibi yeni PET-BT ölçümlerinin hem NHL hem de HL vakalarında toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım tahmin etmede etkili bulunmuştur. Ayrıca ara

PET-BT'nin ve ara PET-BT ilişkili $\Delta TTVY$ gibi parametrelerin ise toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım tahmini açısından yeterli olmadığı görülmüştür. Tedavi sonu değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki fark HL hastalarında toplam sağkalım süresini, NHL hastalarında progresyonsuz sağ kalım süresini tahmin etmek açısından geçerli bir yöntem olarak görünmektedir. Ara değerlendirmedeki PET-BT TTVY değeri ile tanı anındaki PET-BT TTVY değeri arasındaki fark ise HL hastalarında progresyonsuz sağkalım süresini tahmin etmek açısından geçerli bir yöntem olarak görünmektedir. Bu sonuçlar ışığında özellikle bizim çalışmamızda toplam sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım öngörmede anlamlı görünmeyen ara PET-BT'nin tedavi yönetimindeki rolü saklı kalarak, sağkalım belirlemedeki etkisini ortaya çıkarabilecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte PET-BT'deki yeni parametrelerin klinikte sağkalım belirlemedeki rolü hakkında yapılacak olan ve daha çok hastanın dahil edildiği, ileriye dönük, tanı alt tiplerinin temsil edildiği, standart TTVY belirleme yöntemlerinin kullanıldığı randomize kontrollü klinik çalışmalar için bu çalışma büyük bir temel oluşturabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. The Lancet. 2021;398(10310):1518-27.
2. 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. Journal of clinical oncology. 2014;32(27):3048.
3. Kostakoglu L, Cheson BD. Current role of FDG PET/CT in lymphoma. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2014;41(5):1004-27.
4. Meignan M, Barrington S, Itti E, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the 4th international workshop on positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 3–5 October 2012. Leukemia & lymphoma. 2014;55(1):31-7.
5. CHESON BD, Fisher RI, Barrington SF, CAVALLI F, SCHWARTZ LH. Emanuele ZUCCA a T. Andrew LISTER. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Journal of Clinical Oncology.3059-67.
6. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schöder H, Rademaker J. Imaging for staging and response assessment in lymphoma. Radiology. 2015;276(2):323-38.
7. Vercellino L, Cottreau A-S, Casasnovas R, Tilly H, Feugier P, Chartier L, et al. High total metabolic tumor volume at baseline allows discrimination of survival even in patients aged 60 to 80 years responding to R-CHOP. Blood. 2020;135(16):1396-405.
8. Im H-J, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current methods to define metabolic tumor volume in positron emission tomography: which one is better? Nuclear medicine and molecular imaging. 2018;52(1):5-15.

9. Hjalgrim H. On the aetiology of Hodgkin lymphoma: Statens Serum Institut; 2011.
10. KAPLAN HS. Hodgkin's Disease 1980.
11. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or, Hodgkin's disease) with remarks. Guy's Hosp Rep. 1856;11:56-67.
12. Harris N, Jaffe E, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink H, Vardiman J, et al. Classification of hematological malignancies, report of the clinical advisory Committee meeting. Mod Pathol. 2000;13(2):193-207.
13. Burkitt DP. Charles S. Mott Award. The discovery of Burkitt's lymphoma. Cancer. 1983;51(10):1777-86.
14. Epstein MA. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet. 1964;1:702-3.
15. National Institute of Health, National Cancer Institute. Cancer stat fact sheets [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/index.html>].
16. Saglam A, Esin E, Hayran M, Boyraz B, Uner A. Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. Turk J Med Sci. 2018;48(5):1013-23.
17. Lindelöf B, Eklund G. Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site. The Lancet. 2001;358(9294):1696-8.
18. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(11):2069-77.
19. Kim CJ, Freedman DM, Curtis RE, Berrington de Gonzalez A, Morton LM. Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers. Leuk Lymphoma. 2013;54(8):1691-7.
20. Krishnan B, Morgan GJ. Non-Hodgkin lymphoma secondary to cancer chemotherapy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(3):377-80.

21. Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, Bagnardi V, Rota M, Bellocco R, et al. Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2791-8.
22. Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, Bagnardi V, Rota M, Bellocco R, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21(3):268-73.
23. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1).
24. Kroll ME, Murphy F, Pirie K, Reeves GK, Green J, Beral V, et al. Alcohol drinking, tobacco smoking and subtypes of haematological malignancy in the UK Million Women Study. *Br J Cancer*. 2012;107(5):879-87.
25. Kelly JL, Drake MT, Fredericksen ZS, Asmann YW, Liebow M, Shanafelt TD, et al. Early life sun exposure, vitamin D-related gene variants, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. 2012;23(7):1017-29.
26. Project NHsLPC. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982;49(10):2112-35.
27. Nabholz J, Friedman S, Collin F, Guerrin J. Modification of Kiel and working formulation classifications for improved survival prediction in non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1987;5(10):1634-9.
28. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
29. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 1993;71(6):2062-71.

30. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(11):1574-83.
31. Ansell SM. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(8):1152-63.
32. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic emergencies: recognition and initial management. *American Family Physician.* 2018;97(11):741-8.
33. Graus F, Arino H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 2014;123(21):3230-8.
34. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *British journal of haematology.* 2015;171(4):530-8.
35. Yoo C, Yoon DH, Suh C. Serum beta-2 microglobulin in malignant lymphomas: an old but powerful prognostic factor. *Blood research.* 2014;49(3):148-53.
36. Jerezek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(4):369-84.
37. Maggen C, Dierickx D, Cardonick E, Mhallem Gziri M, Cabrera-Garcia A, Shmakov RG, et al. Maternal and neonatal outcomes in 80 patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: results from the International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy. *Br J Haematol.* 2021;193(1):52-62.
38. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai C-M, Oki Y, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2017;130(4):472-7.
39. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:3431-9.

40. Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(2):168-74.
41. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Ostor AJ. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):653-62.
42. Villani F, De Maria P, Bonfante V, Viviani S, Laffranchi A, Dell'Oca I, et al. Late pulmonary toxicity after treatment for Hodgkin's disease. *Anticancer research*. 1997;17(6D):4739-42.
43. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
44. Mourad WA, Tulbah A, Shoukri M, Al Dayel F, Akhtar M, Ali MA, et al. Primary diagnosis and REAL/WHO classification of non-Hodgkin's lymphoma by fine-needle aspiration: cytomorphologic and immunophenotypic approach. *Diagn Cytopathol*. 2003;28(4):191-5.
45. Greaves P, Clear A, Coutinho R, Wilson A, Matthews J, Owen A, et al. Expression of FOXP3, CD68, and CD20 at diagnosis in the microenvironment of classical Hodgkin lymphoma is predictive of outcome. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):256-62.
46. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C, et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *The American journal of surgical pathology*. 1994;18(5):526-30.
47. Abramson JS. T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: biology, diagnosis, and management. *The Oncologist*. 2006;11(4):384-92.
48. Aukema SM, Siebert R, Schuuring E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma E-J, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(8):2319-31.

49. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;99(10):3806-12.
50. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/Mayo Clinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(26):3272.
51. Thieblemont C, Coiffier B. Management of marginal zone lymphomas. *Current treatment options in oncology*. 2006;7(3):213-22.
52. Alpen B, Neubauer A, Dierlamm J, Marynen P, Thiede C, Bayerdörffer E, et al. Translocation t (11; 18) absent in early gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type responding to eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;95(12):4014-5.
53. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, Cerroni L, Stolte M, Ott G, et al. T (14; 18)(q32; q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2003;101(6):2335-9.
54. Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A, Raderer M, Chott At. T (3; 14)(p14. 1; q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia*. 2005;19(4):652-8.
55. Lynch DT, Koya S, Acharya U. Mantle cell lymphoma. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2022.
56. Nygren L, Baumgartner Wennerholm S, Klimkowska M, Christensson B, Kimby E, Sander B. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(18):4215-23.

57. Zhang Y-H, Gao L-M, Xiang X-Y, Zhang W-Y, Liu W-P. Prognostic value and computer image analysis of p53 in mantle cell lymphoma. *Annals of Hematology*. 2022;101(10):2271-9.
58. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1977;61(6):1023-7.
59. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(21):1506-14.
60. Shipp M. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl j Med*. 1993;329:987-94.
61. 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. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(25):1937-47.
62. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-82.
63. Xing X, Feldman AL. Anaplastic large cell lymphomas: ALK positive, ALK negative, and primary cutaneous. *Advances in anatomic pathology*. 2015;22(1):29-49.
64. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
65. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular

- lymphoma prognostic factor project. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4555-62.
66. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *British journal of haematology*. 2012;156(2):225-33.
 67. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;130(12):1409-17.
 68. Montalbán C, Abaira V, Arcaini L, Domingo-Domenech E, Guisado-Vasco P, Iannito E. Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group. Risk Stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma Based on Haemoglobin Concentration, Platelet Count, High Lactate Dehydrogenase Level and Extrahilar Lymphadenopathy: Development and Validation on 593 Cases. *British Journal of Haematology*. 2012;159(2):164-71.
 69. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson P, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of oncology*. 2020;31(1):17-29.
 70. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, Van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(2):558-65.
 71. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd H-W, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1386-95.
 72. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of

- Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
73. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(7):640-52.
 74. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(17):1598-607.
 75. André MP, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(16):1786-94.
 76. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(31):2835-45.
 77. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(5):399-408.
 78. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374:2419-29.
 79. Straus DJ, Jung S-H, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula JC, Hsi ED, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;132(10):1013-21.

80. Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(11):1717-23.
81. 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. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(14):2258-63.
82. Miller TP, Dahlborg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate-and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(1):21-6.
83. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Österborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *The lancet oncology*. 2011;12(11):1013-22.
84. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2019;394(10216):2271-81.
85. Hertzberg M, Gandhi MK, Trotman J, Butcher B, Taper J, Johnston A, et al. Early treatment intensification with R-ICE and 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM stem cell transplantation in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients and positive interim PET after 4 cycles of R-CHOP-14. *Haematologica*. 2017;102(2):356.
86. 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. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(5):571-8.
87. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(27):3368.
 88. Sutamtewagul G, Link BK. Novel treatment approaches and future perspectives in follicular lymphoma. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2019;10:2040620718820510.
 89. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L, et al. Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Annals of Oncology*. 2009;20(6):1086-93.
 90. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman B, Bressel M, Ng A, Chao M, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Annals of oncology*. 2013;24(5):1344-51.
 91. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki J-P, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(2):89-94.
 92. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(3):468-73.
 93. Thieblemont C, Molina T, Davi F. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(17):2064-71.

94. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-13.
95. Leitch H, Gascoyne R, Chhanabhai M, Voss N, Klasa R, Connors J. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Annals of oncology*. 2003;14(10):1555-61.
96. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2005;105(7):2677-84.
97. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(12):5496-504.
98. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(18):3418-25.
99. DERNEĞİ TH. <ULUSAL LENFOMA TANI VE TEDAVİ KILAVUZU SÜRÜM 1.4 EKİM 2020.pdf>. 2020.
100. Mehta N, Maragulia JC, Moskowitz A, Hamlin PA, Lunning MA, Moskowitz CH, et al. A retrospective analysis of peripheral T-cell lymphoma treated with the intention to transplant in the first remission. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2013;13(6):664-70.

101. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(6):755-81.
102. Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Clemens MW, et al. NCCN Guidelines Insights: T-Cell Lymphomas, Version 1.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(11):1460-7.
103. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Bartlett NL, Caimi PF, et al. NCCN guidelines insights: B-cell lymphomas, version 3.2019: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(6):650-61.
104. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(4).
105. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner H, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Annals of Oncology*. 2002;13(10):1628-35.
106. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care*. 2016;43(4):661-75.
107. Centers for Disease Control and Prevention. Adult immunization schedule: pneumococcal vaccine 2023 [Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html#note-pneumo>.
108. <General Best Practice Guidelines for.pdf>.
109. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases*. 2014;58(3):e44-e100.
110. Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>.

111. Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma 2023 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
112. Cancer Stat Facts 2023 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/index.html>.
113. Cabrera CM, Puga L, Torres V, Salinas M. Treatment of Hodgkin lymphoma. Analysis of 915 patients. *Revista Medica de Chile*. 2019;147(4):437-43.
114. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016;101(10):1244-50.
115. Viswanatha D, Foucar K. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma involving bone marrow. *Semin Diagn Pathol*. 2003;20(3):196-210.
116. Hohaus S, Massini G, Giachelia M, Vannata B, Bozzoli V, Cuccaro A, et al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin. 2010.
117. Osterman B, Jonsson H, Tavelin B, Lenner P. Non-Hodgkin'S Lymphoma in Northern Sweden Prognostic Factors and Response to Treatment. *Acta Oncologica*. 1993;32(5):507-15.
118. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol*. 2006;77(5):378-86.
119. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *British journal of haematology*. 2019;184(1):45-59.
120. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020;135(23):2041-8.
121. Husby T, Johansen H, Bogsrud T, Hustad KV, Evensen BV, Boellard R, et al. A comparison of FDG PET/MR and PET/CT for staging, response assessment, and

- prognostic imaging biomarkers in lymphoma. *Ann Hematol.* 2022;101(5):1077-88.
122. BONADONNA G, VALAGUSSA P, SANTORO A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease: a report of 8-year results. *Annals of internal medicine.* 1986;104(6):739-46.
 123. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, de Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36(1):252-9.
 124. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(24):2386-95.
 125. Longo DL, Duffey P, Young R, Hubbard S, Ihde D, Glatstein E, et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *Journal of Clinical Oncology.* 1992;10(2):210-8.
 126. Bartlett NL, Rosenberg SA, Hoppe RT, Hancock SL, Horning SJ. Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report. *Journal of clinical oncology.* 1995;13(5):1080-8.
 127. Horning SJ, Williams J, Bartlett NL, Bennett JM, Hoppe RT, Neuberg D, et al. Assessment of the Stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group pilot study E1492. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(5):972-.
 128. Josting A, Katay I, Rueffer U, Winter S, Tesch H, Engert A, et al. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response

- to conventional salvage therapy (Dexa-BEAM). *Annals of oncology*. 1998;9(3):289-95.
129. Lazarus BHM, Rowlings PA, Zhang M-J, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(2):534-.
 130. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(12):2040-5.
 131. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Gr nhausen U, Loser C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
 132. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(1).
 133. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15_suppl):8509-.
 134. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(21):3918-27.

135. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers J, Hayat M, Van der Schueren E, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. 1989.
136. Sutcliffe S, Gospodarowicz M, Bergsagel D, Bush R, Alison R, Bean H, et al. Prognostic groups for management of localized Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1985;3(3):393-401.
137. Haybittle J, Easterling M, Bennett M, Hudson BV, Hayhoe F, Jelliffe A, et al. Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *The Lancet*. 1985;325(8435):967-72.
138. Tubiana M, Henry-Amar M, Van der Werf-Messing B, Henry J, Abbattucci J, Burgers M, et al. A multivariate analysis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1985;11(1):23-30.
139. Fischer P, Franken T. A multivariate prognosis model for Hodgkin disease. *Strahlentherapie*. 1984;160(9):535-42.
140. Straus DJ, Gaynor JJ, Myers J, Merke DP, Caravelli J, Chapman D, et al. Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(7):1173-86.
141. Chronowski GM, Wilder RB, Tucker SL, Ha CS, Sarris AH, Hagemester FB, et al. An elevated serum beta-2-microglobulin level is an adverse prognostic factor for overall survival in patients with early-stage Hodgkin disease. *Cancer*. 2002;95(12):2534-8.
142. Hagberg H, Killander A, Simonsson B. Serum β 2-microglobulin in malignant lymphoma. *Cancer*. 1983;51(12):2220-5.

143. Rossi C, André M, Dupuis J, Morschhauser F, Joly B, Lazarovici J, et al. High-risk stage IIB Hodgkin lymphoma treated in the H10 and AHL2011 trials: total metabolic tumor volume is a useful risk factor to stratify patients at baseline. *Haematologica*. 2022;107(12):2897.
144. Cottereau A-S, 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, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;131(13):1456-63.
145. 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*. 2022;107(7):1633-42.
146. Albano D, Re A, Tucci A, Giubbini R, Bertagna F. Prognostic role of Δ MTV and Δ TLG in Burkitt lymphoma. *Annals of Nuclear Medicine*. 2019;33:280-7.
147. Liang J-H, Zhang Y-P, Xia J, Ding C-Y, Wu W, Wang L, et al. Prognostic value of baseline and interim total metabolic tumor volume and total lesion glycolysis measured on 18F-FDG PET-CT in patients with follicular lymphoma. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. 2019;51(4):1479-87.

8. EKLER

EK-1: Veri Toplama Formu

Hasta Kodu
Cinsiyet
Yaş
Tanı tarihi
Tanı
Tanı alt tip
Sitogenetik özellik
Patolojik özellik
Ek hastalıklar
☐ T2DM ☐ KAH ☐ HT ☐ Diğer
Tanı ECOG
-0-1
-2-4
Tanı anında B semptomu varlığı
Tanıda CBC bulguları:
☐ Hb ☐ Lökosit ☐ Lenfosit ☐ Nötrofil ☐ Plt
Tanıda Albumin
Tanıda LDH
Tanıda Beta2 mikroglobulin
Ann Arbor evrelemesi
☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
Prognostik skor (NHL)
- IPI 0
- IPI 1-2
- IPI 3-5
Prognostik skor (limited HL)
Prognostik skor (advanced HL)
- IPS 0-2
- IPS ≥3
Hastalık spesifik prognostik skor
SSS tutulumu
Tanıda PET-BT bulguları (boyut/SUV)
☐ Sağ servikal ☐ Sol servikal ☐ Sağ aksiller ☐ Sol aksiller ☐ Sağ femoral ☐ Sol femoral ☐ Sağ infraklaviküler ☐ Sol infraklaviküler ☐ Sağ pelvik ☐ Sol pelvik ☐ Mediastinal ☐ Hiler ☐ Mezenterik ☐ Periaortik ☐ Dalak ☐ Waldeyer halkası ☐ Tonsil ☐ Kemik iliği ☐ Karaciğer ☐ Akciğer
Adrenal bez
Meme
Gastrointestinal sistem
Pankreas
Tükürük bezleri
Tiroid
Yumuşak doku/plevra
Böbrek
Bulky Hastalık
☐ Kitle >7 cm ☐ Kitle >10 cm
İlk KT protokolü
Konsolidasyon RT
KIT
İnterim PET-BT bulguları (boyut/SUV)
☐ Sağ servikal ☐ Sol servikal ☐ Sağ aksiller ☐ Sol aksiller ☐ Sağ femoral ☐ Sol femoral ☐ Sağ infraklaviküler ☐ Sol infraklaviküler ☐ Sağ pelvik ☐ Sol pelvik ☐ Mediastinal ☐ Hiler ☐ Mezenterik ☐ Periaortik ☐ Dalak ☐ Waldeyer halkası ☐ Tonsil ☐ Kemik iliği ☐ Karaciğer ☐ Akciğer ☐ Adrenal bez ☐ Meme ☐ Gastrointestinal sistem ☐ Pankreas ☐ Tükürük bezleri ☐ Tiroid ☐ Yumuşak doku/plevra ☐ Böbrek
Bulky Hastalık
☐ Kitle >7 cm ☐ Kitle >10 cm
İnterim Deauville skoru (1-2-3-4-5)
Tedavi Değişikliği
Son ziyaret tarihi
Son ziyarette CBC bulguları:
☐ Hb ☐ Lökosit ☐ Lenfosit ☐ Nötrofil ☐ Plt
Son ziyarette Albumin
Son ziyarette LDH
Son ziyarette Beta2 mikroglobulin
Son durum:
☐ Sağ ☐ Relaps
Remisyonunda

Relaps tarihi
○ Exitus
Ex tarihi
Tedavi sonrası PET-BT bulguları (boyut/SUV)
.
.
.
.
Tedavi sonrası Deauville skoru (1-2-3-4-5)

