



SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA
TEDAVİ ÖNCESİ PET-BT'DE METABOLİK TÜMÖR
VOLÜM DEĞERLENDİRMESİNİN PROGNOZ
AÇISINDAN ÖNEMİ

Dr. Tuğba USTA
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Nisan, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA
TEDAVİ ÖNCESİ PET-BT'DE METABOLİK TÜMÖR
VOLÜM DEĞERLENDİRMESİNİN PROGNOZ
AÇISINDAN ÖNEMİ

Dr. Tuğba USTA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Erman ÖZTÜRK

İSTANBUL
Nisan, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Tuğba USTA'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ PET-BT'DE METABOLİK TÜMÖR VOLÜM DEĞERLENDİRMESİNİN PROGNOZ AÇISINDAN ÖNEMİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Erman ÖZTÜRK

S.B.Ü. Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üyeler:

Prof. Dr. Esen KASAPOĞLU

S.B.Ü. Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Doç. Dr. Hasan Atilla ÖZKAN

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. H. Yalçın
T.C. Yeditepe Üniv. Tıp Fak.
Hematoloji Bilim Dalı
Dip No: 60578
Dip. Tes. No: 85406

Yedek Üyeler:

Prof. Dr. Bala Başak ÖVEN

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU

S.B.Ü. Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Tez Savunma Tarihi: 5 Nisan 2021

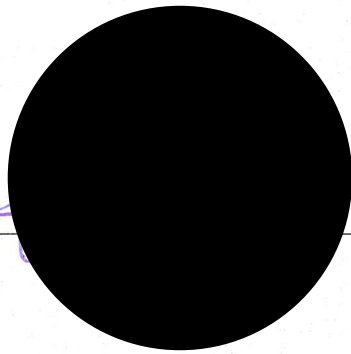
Yazar Bildirimi

“DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ PET-BT’DE METABOLİK TÜMÖR VOLÜM DEĞERLENDİRMESİNİN PROGNOZ AÇISINDAN ÖNEMİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Tuğba USTA;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımlar kaynağı belirtilerek kullanmıştır.

Nisan, 2021

İmza:



- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Tuğba USTA



İç hastalıkları uzmanlık tezim olarak hazırladığım bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde her türlü desteğini, zamanını, bilgisini, ilgisini esirgemeyen daima yanımda olduğunu hissettiğim değerli hocam ve danışmanım Dr. Öğr Üyesi Erman ÖZTÜRK hocama;

Asistanlık hayatımdaki tüm destek ve emeklerinden dolayı başta İç Hastalıkları Bölümü Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Aytekin OĞUZ hocam olmak üzere Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU, Prof. Dr. Banu MESÇİ hocalarıma;

Hem asistanlık hayatım boyunca hem bu tez için yardımlarını esirgemeyen dahiliye, yan dal servis ve polikliniklerinde birlikte çalıştığım hocalarım, uzman abi ve ablalarım, doktor, hemşire ve tüm sağlık personeli ekip arkadaşlarıma;

Hakları asla ödenemeyecek olan her sıkıntılı anımda yanımda olan desteğini ilgisini daima hissettiğim ANNEM, BABAM ve kardeşlerime

Teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Özet

DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ PET-BT'DE METABOLİK TÜMÖR VOLÜM DEĞERLENDİRMESİNİN PROGNOZ AÇISINDAN ÖNEMİ

Amaç: Difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarında prognoz belirlemenin tedavi başarısındaki önemi nedeniyle yeni prognoz belirleyici bir yöntem olarak evreleme Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT) görüntülemelerinden hesaplanabilen metabolik tümör volümünün prognoz belirlemeye katkısını değerlendirmek istedik.

Yöntem: Üç merkezli yapılan çalışmamızda 2015-2020 yılları arasında difüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almış olan 117 erişkin hasta verisi tarandı. Tanı anındaki Pet-CT görüntüsüne ulaşabildiğimiz, antrasiklin bazlı tedavi alan 55 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, serum laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, B2 mikroglobülin, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, Ann-Arbor evresi, kemik iliği ve ektranodal tutulumu, tam yanıt (TY), parsiyel yanıt (PY), progresif hastalık (PH), progresyona kadar geçen süre (PFS) ve genel sağkalım (OS) durumları incelendi. Hastaların tanı anındaki PET-BT metabolik parametrelerinden maksimum standart tutulum değeri (SUV_{max}), ortalama standart tutulum değeri (SUV_{mean}), toplam metabolik tümör volümü (TMTV), total lezyon glikolizis (TLG) değerleri belirlendi. TMTV ölçümleri LIFEx yazılımı ile yapıldı. TMTV eşik değeri X-tile programı ile hesaplandı. Saptanan varyantların korelasyonu ve prognostik önemi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 26'sı (%47,3) kadın, 29'u (%52,7) erkekti. Olguların yaş aralığı 23-85 yıl olup yaş ortalaması 61 olarak saptandı. 60 yaş ve altı 24 (%43,6), >60 yaş 31 (%56,4) hasta belirlendi. Ortalama süresi 22 ± 17 aydır. Hastaların 14'ü (%25,4) erken evrede iken; 41 hasta (%74,6) ileri evrede idi. Ektranodal tutulumu olan 30 (%54,5) hasta varken, dalak tutulumu olan 15 (%27,3) hasta belirlendi. 3 yıllık genel sağkalım oranı %62,8 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %57,8 olarak hesaplandı. En optimal eşik değer olarak belirlenen 904 cm^3 değeri PFS (HR = 3.48 [% 95 CI, 1.410-8.588], p = 0.004) ve OS (HR = 2.446 [% 95

CI, 0.923- 6.484], $p = 0.062$) için doğrulandı. ECOG performans skoru ($p=0.002$), NCCN-IPI ($p=0.014$), albümin düzeyi ($p\leq 0.001$), B2 mikroglobülin ($p:0.033$) parametrelerinin genel sağkalım üzerinde etkileri görüldü. Progresyonsuz sağkalımda ise ECOG performans skoru ($p=0.029$), NCCN-IPI ($p=0.014$), albümin düzeyi ($p\leq 0.001$), LDH düzeyi ($p=0.020$), B2 mikroglobülin ($p=0.023$) parametrelerinin etkili olduğu belirlendi.

Sonuç: Total metabolik tümör volümünün hastaların progresyonsuz sağkalımını öngörmeye önemli bir gösterge olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: DBBHL; TMTV; IPI; NCCN-IP; PET-BT, TLG



Abstract

PROGNOSTIC VALUE OF METABOLIC TUMOR VOLUME MEASURED BY PRE-TREATMENT PET-CT IN PATIENT WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Objective: We aimed to evaluate the contribution of the metabolic tumor volume, which can be calculated from pre-treatment Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT), to determine the prognosis, as a new prognosis determinant method in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Methods: In our three-center study, data of 117 adult patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma between 2015 and 2020 were scanned. Fifty-five patients who received anthracycline-based treatment, for whom we could access the PET-CT image at the time of diagnosis, were evaluated retrospectively. Demographic characteristics of the patients at the time of diagnosis, serum lactate dehydrogenase levels (LDH), serum albumin levels, B2 microglobulin, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score, Ann-Arbor stage, bone marrow and extranodal involvement, complete response (CR), partial response (PR), progressive disease (PD), time to progression (PFS), and overall survival (OS) were examined. The maximum standard uptake value (SUV_{max}), mean standard uptake value (SUV_{mean}), total metabolic tumor volume (TMTV), and total lesion glycolysis (TLG) values were determined from PET-CT images at the time of diagnosis. TMTV measurements were made with LIFEx software. TMTV threshold value was calculated with X-tile program. The correlation and prognostic significance of the variants detected were examined.

Results: Among all 51 patients included in the study, 26 (47.3%) were female and 29 (52.7%) were male. The age range of the cases was 23-85 years, with a mean age of 61. 24 (43.6%) patients aged 60 and younger, and 31 (56.4%) patients aged >60 years were identified. Its average duration is 22 ± 17 months. While 14 of the patients (25.4%) were in the early stage; 41 patients (74.6%) were at advanced stage. While there were 30 (54.5%) patients with extranodal involvement, 15 (27.3%) patients with splenic involvement were identified. The 3-year overall survival rate was 62.8% and the 3-year progression-free survival rate was 57.8%. The most optimal

threshold value of 904 cm³ was confirmed for PFS (HR = 3.48 [95% CI, 1.410-8.588], p = 0.004) and OS (HR = 2.446 [95% CI, 0.923- 6.484], p = 0.062). Effects of ECOG performance score (p = 0.002), NCCN-IPI (p = 0.014), albumin level (p≤0.001), B2 microglobulin (p: 0.033) parameters on overall survival were observed. ECOG performance score (p = 0.029), NCCN-IPI (p = 0.014), albumin level (p≤0.001), LDH level (p = 0.020), B2 microglobulin (p = 0.023) parameters were found to be effective in progression-free survival.

Conclusion: It has been shown that the total metabolic tumor volume can be an important indicator in predicting the progression-free survival of patients.

Keywords: DLBCL; TMTV; IPI; NCCN-IPI, PET-CT, TLG

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xii
Grafik Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez ve Sınıflandırma	4
2.1.4. Klinik ve Tanı.....	5
2.1.5. Evreleme	6
2.1.6. Prognoz	7
2.1.6.1. Uluslararası Prognoz İndeksi (IPI)	8
2.1.6.2. Yaşa göre IPI (aa-IPI)	9
2.1.6.3. Revize-IPI.....	9
2.1.6.4. NCCN-IPI.....	10
2.1.6.5. Gen ekspresyon profili ve immunhistokimya.....	11
2.1.7. Tedavi.....	11
2.2 POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)	13
2.2.1. PET Metabolik Parametreleri.....	14
2.2.1.1. Standart tutulum değeri (SUV)	14
2.2.1.2. Total Metabolik Tümör Volüm(TMTV) ve Total Lezyon Glikoliz (TLG).....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI.....	17
3.2 ÇALIŞMA.....	18
3.2.1. PET-BT protokolü.....	18
3.2.2. Görsel ve Niceliksel Yorumlama- Ölçümler	18
3.3 İSTATİKSEL YÖNTEMLER.....	21

4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	37
5.1 TARTIŞMA.....	37
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	44
5.3 SONUÇ	44
Kaynaklar	45
Etik Kurul Onay Formu	63



Tablo Listesi

2.1:	DSÖ 2016 DBBHL sınıflaması	5
2.2:	Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugona Sınıflaması)	7
2.3:	Uluslararası Prognoz İndeksi (IPI)	8
2.4:	IPI skoruna göre 5 yıllık sağkalım	8
2.5:	Yaşa göre IPI skorlamasında sağkalım	9
2.6:	NCCN-IPI skoru parametreleri ve puanlanması.....	10
2.7:	NCCN-IPI 5 yıllık sağkalım oranları.....	10
4.1:	Hastaların skorelama sistemlerine göre risk gruplarına dağılımı	23
4.2:	Klinik verilerin dağılım tablosu	24
4.3:	Hastaların tanı anında laboratuvar verileri	25
4.4:	İnterim PET-BT sonuçları	26
4.5:	Tedavi sonrası PET-BT sonuçları	27
4.6:	TMTV' ye göre hastaların dağılımı	28
4.8:	Genel sağkalım için tek değişkenli cox regresyon analizleri.....	31
4.9:	Progresyonsuz sağkalım için tek değişkenli cox regresyon analizleri.....	34
4.10:	Genel sağkalım için çok değişkenli cox regresyon analizi sonucu....	35
4.11:	Progresyonsuz sağkalım için çok değişkenli cox regresyon analizi sonucu	35
5.1:	DBBHL hastalarında TMTV'yi bildiren çalışmalarda hastaların klinik özellikleri ve kullanılan yöntemler.....	42

Şekil Listesi

2.1:	Hons Algoritması	11
3.1:	Temsili koronal ve sagittal planda görüntülerle PERCIST yöntemi kullanarak ölçüm yapılan vaka örnekleri verilmiştir	20



Grafik Listesi

4.1:	Cinsiyet Dağılımı	22
4.2:	Yaş Dağılımı	22
4.3:	Tedavi protokollerine göre hasta dağılımı	26
4.4:	Genel sağkalım	27
4.5:	Progresyonsuz sağkalım.....	28
4.6:	TMTV eşik değerine göre genel sağkalım	29
4.7:	TMTV eşik değerine göre progresyonsuz sağkalım.....	30
4.8:	ECOG performans durumuna progresyonsuz sağkalım grafikleri....	32
4.9:	IPI skorlaması risk gruplarına göre progresyonsuz sağkalım grafikleri	33
4.10:	NCCN-IPI skorlaması risk gruplarına göre progresyonsuz sağkalım grafikleri	33

aa-IPI.....	Yaşa göre-Uluslararası prognostik indeks
ABC	Aktive B hücreli
cm ³	Santimetreküp
da-EPOCH	Doz düzenlenmiş Rituksimab Etoposid Prednizolon Vinkristin Siklofosfamid Doksoburisin
DBBHL	Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr virüsü
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDG	Fluoro-2-deoksi-glikoz
GCB.....	Germinal merkez B hücreli
HHV-8	İnsan herpes virüsü-8
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
IPI.....	Uluslararası prognostik indeks
LDH	Serum Laktat Dehidrogenaz
NCCN-IPI	National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
NOS	Başka şekilde sınıflandırılmamış
OS	Genel sağkalım
PERCIST	Solid tümörlerde pozitron emisyon tomografi yanıt kriterleri
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PFS	Progresyonsuz sağkalım
PMBC	Primer mediastinal B hücreli
R-CHOP	Rituksimab- Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
R-IPI	Revize Uluslararası prognostik indeks

Kısaltmalar

SUV	Standart Tutulum Değeri
SUV _{max}	Maksimum Standart Tutulum Değeri
SUV _{mean}	Ortalama Standart Tutulum Değeri
TLG	Total Lezyon Glikolizis
TMTV	Toplam Metabolik Tümör Volüm
VOI	İlgilenilen volum



GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar hematolojik maligniteler arasında dünyada ilk sırada olup klinik ve morfolojik açıdan Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere iki ana tipe ayrılmaktadır ¹.

Non-Hodgkin lenfoma, tüm dünyada görülen kanser nedenleri arasında kadınlarda 12, erkeklerde 10. sırada yer almaktadır ve 2018 yılında tahmini olarak 509,590 yeni vaka görülmüş, 248,724 ölüme sebep olmuştur².

Non-Hodgkin lenfoma ülkemizde tüm lenfomaların yaklaşık olarak %80'ini oluşturmaktadır³. İnsidansı yaş, cinsiyet ve bölgelere göre değişmekle birlikte ülkemizde ve dünyada en sık görülen NHL türü difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)'dır ve yaklaşık olarak tüm NHL vakalarının %25'ini kapsar^{4,5}.

Difüz büyük B hücreli lenfomalar; hücre orijini, immunfenotip, gen ekspresyonu profili açısından oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Bu nedenle tedavi düzenlenmesi açısından hastaların prognostik testler ile değerlendirilmesi tedavi sonuçlarını öngörme açısından önem kazanmıştır.

Kullanılan ilk ve en yaygın prognoz değerlendirme yöntemi olan “*The International Prognostic Index*” (IPI) skorum sistemi ile sağkalım oranı tahmin edilmesi amaçlanmaktadır. Skorum sisteminde; düşük, orta-düşük, orta-yüksek ve yüksek risk olmak üzere belirlenen dört risk grubunda 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %73, %51, %43, ve %26 olarak tespit edilmiştir⁶. Daha sonra uyarlanan yaşa-göre-IPI (aaIPI), revize IPI (R-IPI) ve rituksimab bazlı tedaviler sonrasında geliştirilen “*National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index*” (NCCN-IPI) ile prognoz öngörmede iyileştirmeler amaçlanmıştır. En son geliştirilen NCCN-IPI düşük risk ve yüksek risk hasta gruplarında prognozu predikte etmekte fakat orta yüksek riskli hasta grubunu belirlemede yeterli olamamıştır. Son dekatlarda solid ve hematolojik malignitelerde tanı anında

çekilen pozitron emisyon tomografisi- bilgisayarlı tomografi (PET-BT) görüntülerinde hesaplanabilen metabolik tümör volüm değerinin prognoza katkıda bulunduğu belirtilmektedir⁷.

Biz bu çalışmamızda metabolik tümör volümünün prognozu belirlemede katkısı olup olmadığını değerlendirdik.



GENEL BİLGİLER

2.1 DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL); lenfatik sistemin B hücrelerinden köken alan, Non-hodgkin lenfoma (NHL)'nin agresif bir alt grubudur. Doku örneklerinde yaygın tutulum gösteren büyük malign lenfositler izlenmesi ile karakterizedir.

2.1.1. Epidemiyoloji

DBBHL erişkinlerde en sık görülen lenfoid malignitedir. Ülkemizde lenfoma epidemiyolojisi alanında yapılan kapsayıcı bir çalışma olmamasına karşın “*WHO Classification of Tumour of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*” yayının 4. baskısına göre DBBHL batıda tüm NHL vakalarının %31'ini kapsamakta iken tüm dünyada bu oran %37 olarak gözlemlenmiştir⁸. Avrupa’da insidansı yaklaşık olarak yılda 100,000 kişide 4.92 olarak belirlenmiştir⁹. Bununla birlikte insidans etnik yapıya göre değişkenlik göstermektedir; beyaz Amerikalılarda, Asya kökenliler ve Afro-Amerikalılara kıyasla sıklığı daha fazladır^{10,11}.

2.1.2. Etiyoloji

DBBHL hastalarında lenfomagenezisteki mekanizmalar tam anlaşılmamış olmakla birlikte özellikle çevresel faktörler; kimyasal maruziyeti, pestisitler, kemoterapatikler, otoimmün hastalıklar, radyasyon, obezite, virüs ve bakteriler [insan immün yetmezlik virüsü (HIV), human herpes virüsü-8 (HHV-8), Epstein-Barr virüsü (EBV)] birçok DBBHL hastasında etiyojide yer almaktadır^{5,12}. HIV ile enfekte kişiler arasında DBBHL sıklığı artmış olmakla birlikte antiretroviral tedavilerin başarısı ile bu oranda düşüş izlenmektedir ¹³.

2.1.3. Patogenez ve Sınıflandırma

DBBHL; veziküler nukleusu olan, boyutça büyük, belirgin nukleolus, bazofilik sitoplazma içeren B lenfositlerinden oluşan, diffüz büyüme paterni ve yüksek proliferasyon oranı (>%40) gösteren bir lenfoid malignitedir. Morfolojik olarak sentroblastik, immunoblastik ve daha az sıklıkta olan diğer sitolojik varyantlarla (örn: multilobüle, anaplastik) tanımlanabilir. Bu morfolojik alt grupların klinik önemi tartışmalı olsa da güncel Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) lenfoid neoplazi sınıflandırmasında morfoloji göz önünde bulundurulmuştur^{8,14}. Plazmablastik lenfoma, immunofenotipik özellikleri ile diğer DBBHL'dan ayrılan farklı bir morfolojik varyant olarak değerlendirilir. Bu tümörler daha olgun B hücrelerden oluşmakla birlikte tipik DBBHL'daki B hücre belirteçlerinin (örn, CD20 ve CD79a) yerine plazma hücre belirteçlerini (örn, CD138) eksprese eden hücrelerden oluşmaktadır¹⁵.

DBBHL histokimyasal yöntemler veya flow sitometri ile immunofenotiplendirilmesi önerilmektedir. DBBHL tümör hücreleri B hücre antijenlerini (CD19, CD20, CD22, CD79a) eksprese etmelerinin yanında CD45 antijeni de eksprese ederler. Tümör hücrelerinin %50-75'i yüzey veya sitoplazmik monoklonal immunglobulin (sıklıkla IgM izotipi) eksprese eder¹⁶. Daha çok anaplastik varyantta olmak üzere vakaların yaklaşık %25'i CD30 eksprese etmektedir ve daha iyi prognozla ilişkilendirilmektedir¹⁷. Nadir olarak eksprese edilen CD5 ise daha agresif hastalık ve kötü prognoz lehinedir¹⁸.

DSÖ 2008 sınıflandırmasında morfolojik, biyolojik ve klinik çalışmalara göre DBBHL'nın morfolojik varyantlara, moleküler ve immunofenotipik alt gruplara ve farklı hastalık gruplarına bölünmesi önerilmiştir. Ancak vakaların büyük bir bölümü heterojendir ve belli bir alt grupta sınıflandırılmamaktadır. Bu vakalar başka şekilde sınıflandırılmamış (NOS) olarak değerlendirilirler⁸.

Son olarak 2016 yılında revize edilmiş olan DSÖ sınıflandırması ile DBBHL morfolojik, biyolojik, immunofenotipik parametrelere göre 18 alt grupta sınıflandırılmıştır (Tablo 2.1)¹⁹.

Tablo 2.1: DSÖ 2016 DBBHL sınıflaması¹⁹

DBBHL başka türlü sınıflandırılmayan
GMBH karşı ABH/GMBH dışı
MYC ve BCL2 çift ifadeli
CD5 pozitif
DBBHL alt tipleri
T-hücreli/histiositten zengin büyük B hücreli lenfoma
Primer merkezi sinir sistemi DBBHL
Deri kutanöz DBBHL, bacak tipi
EBV pozitif DBBHL, başka türlü sınıflandırılmamış
Büyük B hücreli diğer lenfomalar
Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Kronik enflamasyonla ilişkili DBBHL
Lenfomatoid granülomatosis
ALK-pozitif büyük B hücreli lenfoma
Plazmablastik lenfoma
HHV8 pozitif DBBHL, başka türlü sınırlandırılmayan
Primer efüzyon lenfoması
Borderline vakalar
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 translokasyonları ile birlikte
Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan
B-hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan, DBBHL ve klasik Hodgkin lenfoma arasında özellikleri sahip
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, DBBHL: Difüz büyük B hücreli lenfoma, GMBH: Germinal merkez B hücreli, ABH: Aktive B hücre benzeri, EBV: Epstein Barr, HHV8: Human herpes virüsü-8

2.1.4. Klinik ve Tanı

DBBHL hastaları tipik olarak boyun, karın, göğüs veya vücudun herhangi bir yerinde hızlı büyüyen kitleler ile karşımıza çıkmaktadır. Ekstranodal tutulum erken evre (Ann Arbor evre I/II) hastalarında da sıklıkla karşımıza çıkmaktadır²⁰. Sistemik B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) yaklaşık olarak hastaların %30'unda, serum laktat dehidrogenaz (LDH) artışı yaklaşık olarak yarısında görülmektedir^{21,22}. Hastaların takriben %60'ı

ileri evre (Ann Arbor evre III/IV) iken tespit edilmektedir²¹. Vakaların yaklaşık %30'unda kemik iliği tutulumu izlenir²³.

Hastaların %40'ına yakını ektranodal tutulum ile gelmekte olup primer olarak en sık tutulan ektranodal alanlar mide ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere; karaciğer, testis, kemik, kemik iliği, tiroit, tükürük bezleri, böbrekler, adrenal bezler, cilt, santral sinir sistemi olarak karşımıza çıkmaktadır ²⁴⁻³³. Bununla birlikte primer nodal lenfoma da sekonder olarak diğer organlara yayılım gösterebilmektedir.

DBBHL hastalarında tanı için en elverişli yöntem sıklıkla lenf nodundan yapılan eksizyonel doku biyopsisidir. Eksizyonel biyopsi için uygun lenfadenopatisi olmayan hastalarda tutulum gösteren dokudan alınan biyopsi ile de tanıya gidilebilmektedir. DBBHL patolojik tanısında morfolojik ve immunofenotipik inceleme yapılmaktadır. B hücre belirteçleri (örn. CD20, CD79a, CD19, CD22) ile boyanma göstermesi çoğu vakada tanı için yeterli olmakla birlikte bazı atipik vakalarda başka belirteçlerin de değerlendirilmesi gerekebilmektedir.

Heterojen bir grup olan DBBHL hastalığında; tanı için alınan biyopsi örneklerinde büyük, belirgin nukleol ve bazofilik sitoplazma içeren transforme B hücreleri, yaygın büyüme paterni ve yüksek çoğalma indeksi ortak olarak izlenmektedir.

2.1.5. Evreleme

Tüm NHL hastalarında olduğu gibi DBBHL hastalarında da evreleme amacıyla Lugano sınıflaması kullanılmaktadır. Lugano sınıflaması Ann Arbor evreleme sisteminin revize edilmesi ile oluşturulmuştur^{34,35}. Bu skorlama sistemi nodal ve ektranodal tümör tutulum alanı sayısı ve lokasyonları üzerine odaklanmıştır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Gözden geçirilmiş Ann Arbor evreleme sistemi (Lugano Sınıflaması)³⁶

Evre	Tutulum	Ekstra nodal (E) tutulum
Erken evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
II kitlesel*	Yukarıdaki gibi kitlesel lezyonla evre II hastalık	Uygulanamaz
İleri evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz
Not: Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu olan lenfomalar için PET-BT ile, olmayan lenfomalar içinse bilgisayarlı tomografi ile belirlenmiştir. Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir. Evre II kitlesel* hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji veya prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir. Kitlesel* (Bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön/arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle		

2.1.6. Prognoz

Agresif seyirli bir lenfoma türü olan DBBHL'da ortalama tanı yaşı 6-7. dekattır. Patoloji, genetik ve etiyoloji belirlemedeki tüm ilerlemelere rağmen NHL insidansı olumlu yönde değişmemektedir³⁷. DBBHL, lenfoid neoplazilerin heterojen bir grubu olmakla birlikte lenfoid malignitelerden ölümlerde de payı büyüktür. Konvansiyonel kemoterapilerle %50-60 kadar hastada remisyon sağlanmasına karşın hastaların %40-50'sinde mortalite ile sonuçlanmaktadır⁸. Bu nedenle yeni tedaviler ve yaklaşımlar geliştirilerek prognozun iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Prognostik faktörler ve skoreleme sistemleri ile doğru değerlendirilerek sınıflanan hastalar uygun tedavi yöntemi ve yaklaşımları ile muamele görüp alınacak faydanın arttırılacağı öngörülmektedir.

Prognozu belirleyen tümör dışındaki en önemli faktörler; yaş, sosyoekonomik durum, komorbid hastalıklar, performans durumu ve hastanın klinik tablosudur^{38,39}.

2.1.6.1. Uluslararası Prognoz İndeksi (IPI)

DBBHL hastalarında prognoz, 1993 yılında belirlenen Uluslararası Prognoz İndeksi (IPI) skoru ile yakın ilişkilidir⁶ (tablo 2.3). IPI skarlama sisteminde 5 faktör ile hastaların sağkalım oranının öngörülmesi hedeflenir: Yaş>60, Serum Laktat Dehidrogenaz düzeyinin artışı, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru ≥ 2 , Ann Arbor Evrelemesi III veya IV, Ekstranodal tutulan alan sayısı birden fazla olması. Rituksimab öncesi dönemde belirlenen bu skarlama, doksorubisin bazlı kemoterapi alan agresif nonhodgkin lenfoma hastalarında yapılan çalışmada belirlenmiş olup birçok DBBHL hastasında da teyit edilmiştir.

Tablo 2.3: Uluslararası Prognoz İndeksi (IPI)

Yaş>60
Serum Laktat Dehidrogenaz düzeyinin artışı
ECOG performans skoru ≥ 2
Ann Arbor Evrelemesi III veya IV
Ekstranodal tutulan alan sayısı >1

IPI skoru DBBHL hastalarında uzun dönem sağ kalımı öngörmekte kullanılan temel prognostik göstergedir. Tablo 2.3'te gösterilen her kriter için hastalar bir puan almakta ve 0-5 arası bir skor belirlenmektedir. Hastaların IPI skoruna göre öngörülen 5 yıllık sağkalım oranları tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4: IPI skoruna göre 5 yıllık sağkalım

IPI skor	5 yıllık sağkalım
Düşük Risk: IPI skoru 0-1	%73
Orta-Düşük Risk: IPI skoru 2	%51
Orta-Yüksek Risk: IPI skoru 3	%43
Yüksek Risk: IPI skoru 4-5	%26

2.1.6.2. Yaşa göre IPI (aa-IPI)

1993'te yapılan ilk IPI çalışma grubundaki 60 yaş ve altındaki 1274 hasta verilerine göre yaşa göre IPI değerlendirilmesi yapılmıştır⁶. Bu skorlamada yaş dışında kalan kriterler üzerinden hastaların risk değerlendirilmesi yapılır. Altmış yaş ve altındaki bu hasta grubunda beş yıllık sağkalım, yaşa göre IPI skoru 0,1,2,3 olan hastalarda sırasıyla %83, %69, %46 ve %32 olarak gözlemlenmiş olup altmış yaş üzerindeki hastalarda sırasıyla %56, %44, %37 ve %21 olarak izlenmiştir (tablo 2.5).

Tablo 2.5: Yaşa göre IPI skorlamasında sağkalım

Yaşa göre IPI skoru	≤ 60 yaş, 5 yıllık sağkalım	>60 yaş, 5 yıllık sağkalım
0=Düşük Risk	%83	%56
1=Orta düşük risk	%69	%44
2=Orta yüksek risk	%46	%37
3=Yüksek risk	%32	%21

2.1.6.3. Revize-IPI

DBBHL tedavisinde CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) veya CHOP-benzeri olarak adlandırılan tedavi rejimlerine rituksimab eklenmesiyle CD20 pozitif lenfoma hastalarında total sağkalım oranlarında yaklaşık %15 iyileşme gözlenmiştir^{40,41}. Rituksimablı kemoterapi rejimi verilen hastalarda IPI skoru değerlendirildiği bir çalışmada hastaların orijinal IPI skorlama sisteminde olduğu gibi 4 değil 2 risk grubuna ayrılabilirdiği görüldü⁴². Çalışmanın sonucunda revize IPI (R-IPI) evreleme değerlendirmesinde hastalar çok iyi (0 risk faktörü), iyi (1 veya 2 risk faktörü) ve kötü (3-5 risk faktörü) olarak 3 grupta değerlendirilmesi önerildi. Bu üç grupta 4 yıllık sağkalım oranları sırasıyla; %94, %79 ve %55 olarak görüldü. Yapılan meta analizler sonucunda hala orijinal IPI skorlamasının R-CHOP döneminde de geçerliliğini koruduğunu gösterse de agresif lenfomalı hastalarda güvenilirliği sınırlıdır⁴³. Bu durum yeni prognostik araçlar geliştirilmesi gerektirdiğini göstermektedir.

2.1.6.4. NCCN-IPI

NCCN-IPI değerlendirmesinde orijinal IPI skorlamasında kullanılan klinik değişkenler daha ayrıntılandırılarak değerlendirilmektedir (Tablo 2.6). Özellikle yaş ve LDH düzeyleri ayrıntılı derecelendirilmiş ve ektranodal tutulum alanı sayısı yerine tutulum olan organa spesifik puanlama yapılmıştır. Bu değişiklikler NCCN-IPI skorlamasını daha zahmetli ve pratik uygulama konusunda elverişsiz kılmıştır. NCCN-IPI skorlaması ile değerlendirilen 1138 hastanın 5 yıllık genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları Tablo 2.7’ de verilmiştir⁴⁴. Aynı hasta grubu orijinal IPI skorlaması ile değerlendirildiğinde risk grupları arasında büyük farklılıklar olduğu görülmüştür. Örneğin orijinal IPI de 5 yıllık sağkalım oranı %43-84 iken NCCN-IPI’de %38-96 olarak gözlenmiştir.

Tablo 2.6: NCCN-IPI skoru parametreleri ve puanlanması

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

Tablo 2.7: NCCN-IPI 5 yıllık sağkalım oranları

NCCN-IPI risk grupları	OS	PFS
Düşük Risk 0-1 puan	%96	%94
Düşük-orta Risk 2-3 puan	%77	%72
Yüksek-orta Risk 4-5 puan	%56	%54
Yüksek Risk ≥6 puan	%38	%35

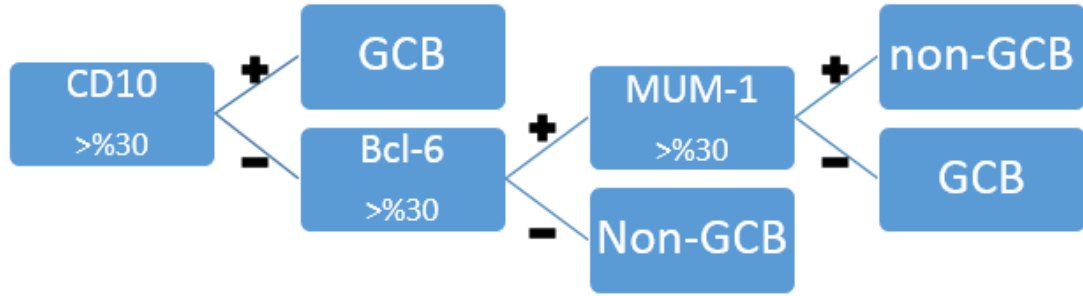
2.1.6.5. Gen ekspresyon profili ve immunhistokimya

Gen ekspresyon profili ile DBBHL üç moleküler alt gruba ayrılmaktadır; Germinal merkez B hücreli (GCB), aktive B hücreli (ABC) ve primer mediastinal B hücreli(PMBC)⁴⁵. GCB alt tipi, normal germinal merkez B hücrelerinde de eksprese edilen CD10, LMO2 ve bcl6'yı eksprese etmesine rağmen ABC alt tipinde daha çok NF-κB yolağı ile ilişkili gen aktivasyonu izlenmektedir. GCB alt tipinde, ABC alt tipe göre daha yüksek oranda (%60 vs. %35, sırasıyla 5 yıllık) sağkalım elde edilmektedir^{46,47}.

Gen ekspresyon profili ile değerlendirme değerli olmasına karşın klinikte uygulanabilirliği daha kolay olan Hans algoritması (Şekil 2.1) kullanılması daha yaygındır⁴⁸. CD10, bcl6 ve MUM1 pozitifliğine göre hastalar GCB veya non-GCB olarak gruplandırılarak prognoz tayininde bu veriler değerlendirilir.

Genetik olarak p53 mutasyonu, myc, bcl2, bcl6 ekspresyonu göstermesi de prognoz değerlendirmesinde negatif prognostatik faktörler olarak öne çıkmaktadır ⁴⁹⁻⁵².

EBV pozitif DBBHL vakalarında da prognozun daha kötü olduğunu bildiren birçok çalışma bulunmaktadır ⁵³⁻⁵⁵.



Şekil 2.1: Hons Algoritması

2.1.7. Tedavi

DBBHL hastalarında hastanın tedavisi belirlenmeden önce ilk yapılması gereken hastanın doğru bir şekilde ön değerlendirmeye tabi tutulmasıdır. Hastanın komorbid durumları hastanın tedavisini seçmekte yönlendirici bir etkindir. Fizik muayene ve ayrıntılı anamnezin yanında hastanın genel kan tetkiklerinin yapılması, böbrek karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi, hepatit B, HIV ve EBV açısından kontrol edilmesi, serum LDH düzeyinin

ölçülmesi, kardiyak fonksiyon değerlendirilmesi için ekokardiyogram yapılması gerekmektedir. Tüm hastalar tedavi öncesi PET-BT ile değerlendirilerek hastalığı yaygınlığı ve ektranodal tutulum açısından değerlendirilerek Ann Arbor evrelemesine göre sınıflandırılır. PET-BT sonucu, hastanın kliniği veya hekimin görüşüne göre uygun görülen hastalarda kemik iliği biyopsisi tedavi öncesi uygulanabilmektedir^{56,57}. Üreme çağındaki erkek ve kadın hastalar tedavinin fertilité üzerindeki olası etkileri açısından bilgilendirilmeli ve fertilité açısından danışmanlık için yönlendirilmelidir.

DBBHL hastalarında tedavi seçiminde önemli olan faktörlerden bir diğeri de hastalığın moleküler ve genetik özellikleridir. Gen ekspresyon profili analizi menşé hücre belirlenmesi için altın standart olmasına karşın rutin olarak uygulanmamaktadır. İmmunohistokimyasal algoritmalar (örneğin Tally ve Hans) kullanılması daha yaygındır ve gen ekspresyon analizi sonuçları ile uyum gösterir⁵⁸. DBBHL, hastalığın köken aldığı hücreye göre şu şekilde belirlenir;

- Germinal merkez B hücreli lenfoma
- Non-germinal merkez B hücreli lenfoma veya aktif B hücreli lenfoma
- Floresan in-situ hibridizasyon (FISH) analizi ile MYC, BCL2, BCL6 ekspresyonuna göre: double hit veya triple hit

İmmunhistokimyasal değerlendirmesi ile kötü prognoz gösterdiği bilinen non-germinal merkez veya double/triple hit lenfoma saptanması, bu hastalarda başlangıç kemoterapisi olarak daha agresif bir tedavi tercih edilmesi açısından klinisyene yol gösterici olmaktadır.

DBBHL hastalarında santral sinir sistemi (SSS) nüks olasılığı yaklaşık olarak %5'dir^{59,60} ve SSS profilaksisi verme gerekliliği hastaya göre değerlendirilir.

Hastalar tedavi öncesi ayrıntılı değerlendirme yapılması sonrası klinisyenler tarafından belirlenen uygun tedavi rejimleri ile takip edilir. Erken evre (Ann Arbor I-II) ve kötü prognoz risk faktörleri bulundurmeyen hastalarda tedavi hedefi uzun dönemli sağkalım ile kısa ve uzun vadede toksik yan etkileri az olacak olan bir tedavi seçimidir. Bu hasta grubunda tedavi seçimi çoğunlukla standart sistemik kemoterapi (CHOP) ve rekombinant anti-

CD20 immunoterapisi rituksimab (veya başka bir antiCD20 monoklonal antikoru) birleşik tedavisi olan R-CHOP tedavisi olmakla birlikte bulky (>10 cm) kitle olan hastalarda radyoterapi uygulanabilmektedir.

İleri evre DBBHL (Ann Arbor evre III-IV) hastaları yaklaşık olarak tüm DBBHL hastalarının %60-70'ini oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda tedavisiz sağkalım aylar ile sınırlıdır. Bu hastalarda da standart olarak R-CHOP tedavisi verilmesi önerilmektedir. Standart CHOP tedavisine rituksimab eklenen ve eklenmeyen yaklaşık 2000 adet altmış beş yaş üstü hasta içeren üç randomize çalışmanın sonuçlarına göre 3 yıllık genel sağkalım (rituksimab eklenen grupta yaklaşık %70, yalnız CHOP tedavisi alan grupta %57), 5 yıllık genel sağkalım (%58'e karşın %45) ve 10 yıllık sağkalım (%44'e karşın %28) rituksimab verilen grupta anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Her iki tedavi arasında ciddi yan etkiler açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir⁶¹⁻⁶³. Altmış yaş altı 824 DBBHL hastasında (%28 evre III/IV, %48 bulky kitle) yapılan bir çalışmada PFS; 3 yıllık (rituksimab eklenen grupta yaklaşık %79, yalnız CHOP tedavisi alan grupta %59), 5 yıllık (sırasıyla %74, %56) gözlemlenmiş olup 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla %90 , %80 olarak görülmüştür^{40,64}.

2.2 POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET)

Pozitron emisyon tomografisi, hastaya enjekte edilen radyoaktif olarak işaretli moleküllerin dokular tarafından tutulumunu noninvaziv değerlendirmeye imkan sağlayan ve canlı dokulardaki kanser metabolizmasını üç boyutlu olarak gözlemlemeye imkan veren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. En sık kullanılan radyoaktif-işaretli molekül F-18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG), kanser hücrelerinin artmış oranda yaptığı tespit edilen aerobik glikoliz sırasında glukoz yerine geçerek görüntüleme sırasında tutulum gösterir. F-18 FDG ile yapılan PET görüntülemeleri kanser tanı ve evrelemesinde, kanser tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır⁶⁵. PET görüntülemelerinin metabolik aktivitesi yüksek lezyonları belirleme mantığının bazı dezavantajları olmaktadır. Benign olmasına rağmen yüksek metabolik aktivite gösteren enfeksiyon ve inflamasyon gibi durumlar değerlendirmede yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Bunun yanında posttravmatik kemik ve yumuşak doku lezyonları, benign tümörler

de yüksek tutulum gösterebilmektedir⁶⁶. Bu biasları en aza indirebilmek için PET görüntülerinin eş zamanlı BT görüntüleri ile birleştirilerek analiz edilmesi tercih edilmektedir.

FDG-PET görüntülemelerinden elde edilen fonksiyonel verilerin BT'nin sağladığı yüksek çözünürlüklü anatomik verilerle kombine edilmesine dayanan PET-BT, günümüzde özellikle malignite hastalarında en yaygın kullanılan yöntemdir. PET ve BT, birbirlerinin güçlerini maksimize ederken zayıf noktalarını destekleyerek alınan verimi arttırmaktadır⁶⁷.

PET-BT, 2014 Uluslararası Malign Lenfoma konferansında lenfoma tümörlerinin glukoz metabolizmasını değerlendirmekte standart görüntüleme yöntemi olarak kararlaştırılmıştır^{56,68}. PET-BT ölçümlerinin ara ve tedavi sonu değerlendirmelerdeki prognostik önemi birçok çalışma ile ortaya konulmuştur⁶⁹⁻⁷¹.

2.2.1. PET Metabolik Parametreleri

2.2.1.1. Standart tutulum değeri (SUV)

Standart tutulum değeri (SUV) PET ölçümlerinde en sık kullanılan tümör glukoz metabolizması ölçümüdür. SUV_{max} değeri, ilgilenilen volüm (VOI) alanındaki en yüksek SUV değerine karşılık gelir ve tümörün en yüksek metabolizmasını yansıtır. Ancak SUV_{max} değeri günlük klinik pratikte sıkça karşımıza çıkmasına rağmen tümör heterojenitesinden ve tek bir VOI alanından ölçülmesi nedeniyle klinik anlamlılığı düşüktür. Tekrarlayan SUV_{max} ölçümlerde %5-30 arasında hata payı oranı izlenmektedir⁷². Bu hata oranını azaltma amaçlı alternatif bir yöntem olarak SUV_{peak} ölçümü geliştirilmiştir. SUV_{peak} ; yüksek tutulumlu tümör lezyonunda 1 cm³'lük VOI alanındaki maksimum tümör aktivitesi olarak tanımlanır^{73,74}. SUV_{peak} ile hata payı oranı %1-11'e kadar düşürülmekle birlikte hangi SUV değerinin kullanılmasının en uygun olduğu konusunda bir fikir birliği sağlanamamıştır. Heterojen sonuçlar alınması nedeniyle klinik pratikte ve prognoz öngörmede verimlilikleri düşüktür.

2.2.1.2. Total Metabolik Tümör Volüm(TMTV) ve Total Lezyon Glikoliz (TLG)

Total metabolik tümör hacmi (TMTV) ve toplam lezyon glikoliz (TLG), her ikisi de tümör biyolojisini yansıtmak için tüm tümör kütleindeki metabolik aktiviteyi ölçen SUV tabanlı türetilmiş fonksiyonel ölçümlerdir⁷⁵⁻⁷⁷. Günümüzde yazılım destekli otomatik yöntemlerin geliştirilmesiyle, hacme dayalı PET parametrelerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

MTV, bir VOI'deki metabolik olarak aktif tümörün toplam hacmini temsil eder, santimetreküp veya mililitre olarak ifade edilir. TMTV ise MTV ölçümlerinin toplamına karşılık gelir.

Bu parametreler ilk olarak solid tümörlerde çalışılmıştır. TMTV ölçümünün kullanıldığı maligniteler ve kullanım amaçlarından bazıları şöyledir: Özefagus kanserinde ve faringeal kanserde radyoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde^{78,79}; baş boyun kanserlerinde, over kanserinde ölüm ve rekürrensi predikte etmekte^{80,81}; küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, servikal kanserde, meme kanserinde, endometrium kanserinde, osteosarkomda prognozu değerlendirmede⁸²⁻⁸⁶ ; tiroid insidentalomalarında tanısal amaçlı⁸⁷. Solid tümörlerde başarılı sonuçların görülmesinin üzerine lenfoma gibi daha yaygın malignitelerde de prognostik önemine dair çalışmalar yapılmıştır. Farklı lenfoma türlerinde yapılan çalışmalarda bazal PET-BT görüntülerinden elde edilen TMTV ve TLG gibi kantitatif volümetrik parametrelerin prognoz öngörmekte değerlendirilebileceği gösterilmiştir; Difüz büyük B hücreli lenfoma⁸⁸⁻⁹⁰, Foliküler lenfoma⁷, Periferik T hücreli lenfoma⁹¹ ve Hodgkin lenfoma^{92,93}. Ancak bu çalışmaların sonucunda net ve tartışmasız bir sonuca varılamamıştır ⁹⁴.

Tüm yapılan çalışmalara rağmen tek bir parametre olarak TMTV, prognostik tahmin için belirleyici olmaktan uzaktır. Önerilen optimum TMTV eşik değerleri genellikle retrospektif olarak belirlenmiştir, çalışmadan çalışmaya değişmiştir⁹⁵. Bu konuda prospektif çalışmalar oldukça azdır. Eşik değerler spesifik hasta popülasyonuna, bu popülasyondaki tümör hacimleri aralığına ve muhtemelen kullanılan ilaç rejimine bağlı olarak değişebilir. İlaç rejimlerine göre değişmesi durumu özellikle önemli görünmektedir çünkü standart tedavi daha agresif bir rejime

değiştirildiğinde veya yeni hedefli tedaviler uygulandığında prognostik belirteçler potansiyel olarak prognostik güçlerini kaybedebilirler⁹⁶.

Eşikleme değeri belirlenmesi TMTV ölçümlerinde önemli bir noktadır. Belirlenen eşikleme değeri üstünde tutulumu olan lezyonlar MTV hesaplanması için değerlendirilmeye alınır. Farklı eşikleme metotlarıyla ilişkili zorlukların üstesinden gelmek için ileri teknikler geliştirilmektedir ancak bunların tekrarlanabilirliği şüphelidir^{97,98}. Sabit bir eşik (SUV_{max} 2.5 veya SUV_{max} 4.0), veya SUV_{max} 'ın %25, %42'si ile eşikleme; lenfoma çalışmalarında en yaygın kullanılan yöntemlerdendir. Bunun yanında karaciğer SUV_{mean} değerinin eşik değer kabul edildiği PERCIST yöntemi de kullanılabilir. Wahl ve arkadaşları tarafından önerilen PERCIST 1.0 kriterlerine göre hacim temelli parametrelerin ölçümünde çalışmalar arası farklılıkları en aza indirmek için eşik değer olarak karaciğer SUV ölçümü kullanılır⁷⁴. Bununla birlikte, karaciğer VOI'nin manuel olarak yerleştirilmesi nedeniyle bu ölçüm de kullanıcı bağımlı olmaktadır. Ayrıca karaciğerde lezyon olması halinde bu yöntem kullanılamamaktadır. Eşik değer belirleme yöntemleri çoğunlukla ticari olarak veya kamuya açık birçok yazılım tarafından uygulanmaktadır. Bu noktada kullanılan yazılım da ölçüm değerlerini değiştirebilen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır⁹⁹. Metodoloji belirlemede önemli olan; basitliği ve kabul edilebilir oranda tekrarlanabilirlik göstermesidir. TMTV ölçümü için uygun program ve metot hakkında birçok çalışma yapılmaktadır^{95,100}. Bu amaçla yapılan çalışmalarda ortak bir fikir birliği sağlanamamış olup çalışmalar sürmektedir.

TLG, segmentlere ayrılmış VOI ve MTV'nin SUV ortalamasının çarpılmasıyla hesaplanır; tümör hacmini ve tüm tümör içindeki ortalama tutulumu içeren bir indeksi temsil eder.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniklerince 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında takip edilen 18 yaş ve üzerinde tanı konmuş olan, antrasiklin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen difüz büyük B hücreli lenfoma hastalarının verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu (Tarih: 22.07.2020, Karar No: 2020/0468) onayı alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklarasyon prensiplerine uyuldu.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

1. 18 yaşın üstünde olmak
2. Difüz büyük B hücreli lenfoma tanısı alması
3. Evreleme aşamasında PET-BT incelemesi yapılmış olmak
4. Antrasiklin bazlı tedavi protokolü uygulanmış olması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. 18 yaşın altında olmak
2. Primer santral sinir sistemi lenfoması tanısı almış olmak
3. Primer testis lenfoması tanısı almış olmak

3.2 ÇALIŞMA

Çalışmada difüz büyük B hücreli lenfoma tanısı ile takip edildiği belirlenen 117 hastadan tanı anında PET-BT görüntüsüne erişilebilen ve antrasiklin bazlı tedavi protokolü uygulanan 55 hastanın kayıtları sistem üzerinden incelendi. Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, tanı tarihleri, ECOG performans durumu, B semptom varlığı, dalak veya ektranodal tutulumları, serum LDH düzeyleri (IU/L), albümin (g/L), β 2 mikroglobulin (ng/mL) düzeyleri, verilen kemoterapi tedavileri, tedavi sonrası klinik ve radyolojik yanıt durumu, hastalığın regresyon, kısmi regresyon veya progresyon durumu, hastaların son görülme tarihleri, total sağkalım (OS), hastalıksız sağkalım (PFS) süreleri kayıt altına alındı. Lugano sınıflandırmasına göre hastalığının evresi belirlenip kaydedildi. Elde edilen verilerle IPI ve NCCN-IPI skorları hesaplanarak kaydedildi. Hastalar düşük risk, orta-düşük risk, orta-yüksek risk ve yüksek riskli olarak alt gruplara ayrıldı.

3.2.1. PET-BT protokolü

Hastaların enjeksiyon öncesinde en az 6 saat açlık sonrasında ölçülen serum glukoz düzeylerinin <150 mg/dl olduğundan emin olunarak, hastanın kilosuna göre 370-555 MBq F-18 FDG enjeksiyonu yapılmıştır. Ayrıca enjeksiyondan önce oral kontrast madde katılmış 1,5 litre su içmesi sağlanmıştır. F-18 FDG enjeksiyonundan 1 saat sonra PET-BT görüntüleri alınmıştır. Görüntüler, kafatası verteksinden orta uyluk tepe noktasına olan vücut kesitlerinden hasta supin pozisyonda iken kollar başın üzerine kaldırılmış vaziyette iken elde edilmiştir.

3.2.2. Görsel ve Niceliksel Yorumlama- Ölçümler

Çalışmamızda kullanılan PET-BT parametreleri; maksimum standardize uptake değeri (SUV_{max}), ortalama standardize uptake değeri (SUV_{mean}), total metabolik tümör hacmi (TMTV) ve toplam lezyon glikolizini (TLG) içerir. PET-BT görüntüleri ve radiomik özellikleri ölçen LIFEx yazılım programı ile değerlendirildi¹⁰¹.

Kullandığımız LIFEx programı 2016 Şubat ayında yayınlanmış olup www.lifexsoft.org sitesinden programa ve program hakkındaki bilgilendirmelere ücretsiz olarak ulaşılabilir. Bu amaçla kullanılabilecek birçok yazılıp programı mevcut olup temel çalışma prensibi radiomics değerlendirmesidir. Radiomicste amaç; görüntüleme verilerinden patolojik lezyonun şekli, morfolojisi ve heterojenitesini değerlendirerek tümör fenotipi ve hastanın prognozu ile ilgili saptamalarda bulunmaktır.

Çok merkezli olan çalışmamızda hastaların görüntülemeleri farklı merkezlerde yapılmış olup LIFEx programı ile tüm görüntüler standardize edilerek değerlendirilmeye alındı.

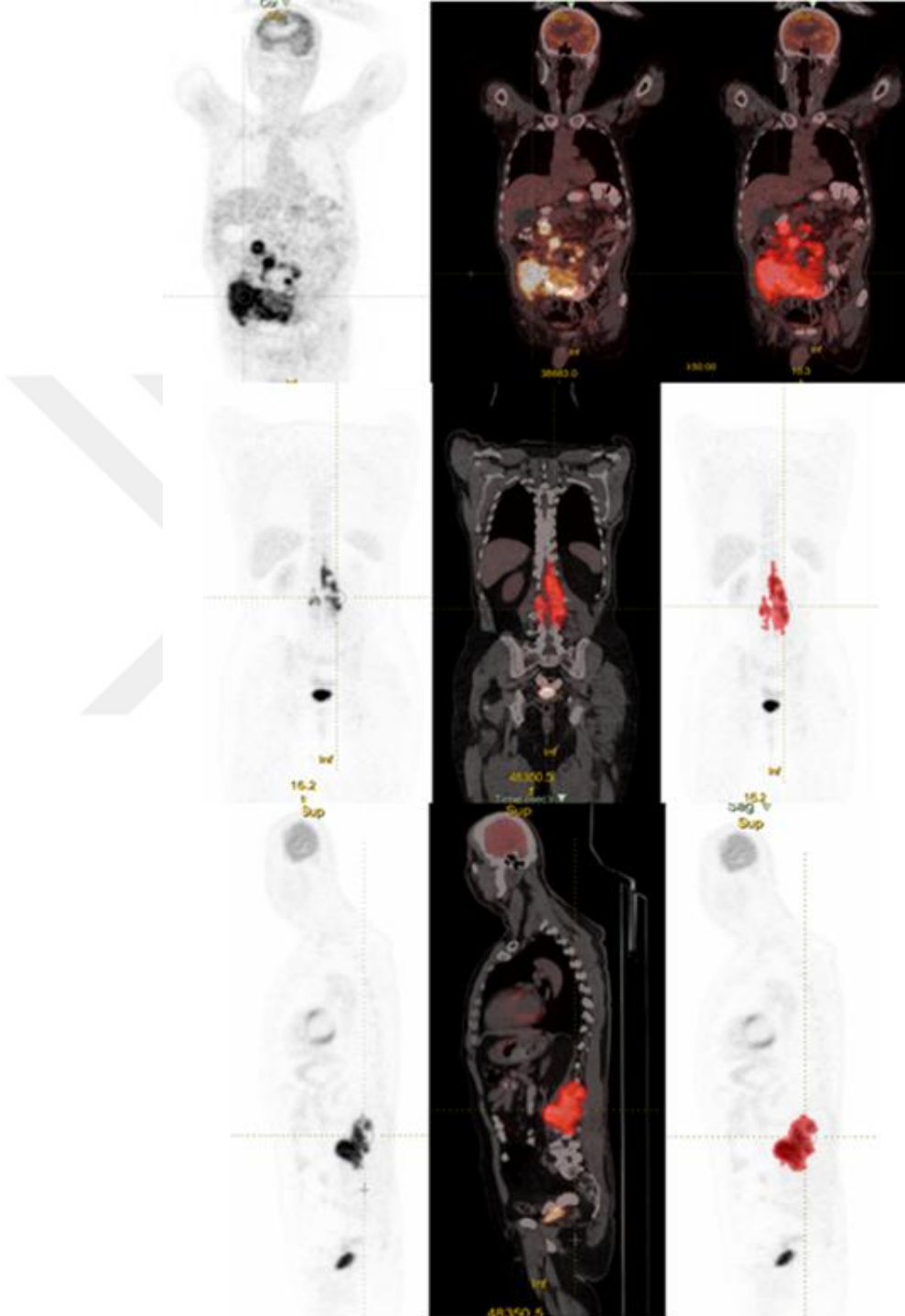
Vücut ağırlığına göre düzeltmesi yapılan SUV_{max} ve SUV_{mean} , PET-BT görüntülerinde transaksiyal tüm vücut görüntülerinden üç boyutlu tümör bölgesindeki en yoğun vokseldeki aktiviteden standart yöntemlerle hesaplandı. Yüksek fizyolojik tutulum alanları (mesane, beyin, miyokard) ve enjeksiyon alanı görsel olarak belirlenerek değerlendirmeye dahil edilmedi.

TMTV değerini, PERCIST kriteri olarak adlandırılan yöntem ile belirledik. Bu yöntemde karaciğer tutulumu olmayan hastalarda ölçüm yapıldı. Karaciğerde kullanıcı tarafından belirlenen 3 cm³ 'lük VOI alanındaki SUV_{mean} tutulumu eşik değer olarak belirlendi. Bu değer üzerinde olan SUV değerlerini ihtiva eden tümör alanlarındaki SUV değerlerinin toplamı olarak belirledik. Karaciğer tutulumu olan hastalarda ise SUV_{max} değerinin ≥ 41 'ini eşikleme değeri olarak belirledik. TMTV değerlerini ölçmek için PET-BT verileri LIFEx programına aktarıldı ve bu programda ölçümler yapıldı. Program tarafından bölgesel tutulumlar belirlendi ve görsel olarak da patolojik tutulum olduğu tasdik edilen alanlar ölçümlere dahil edildi. TMTV değeri tümör tutulumu olarak değerlendirilen tüm lokal nodal ve ektranodal lezyonların MTV değerlerinin toplamı olarak belirlendi. Kemik iliği tutulumu, tutulum fokal ise veya belirgin tutulum kanıtlı ise ölçümlere dahil edildi. Dalakta fokal tutulum varsa veya yaygın tutulum halinde karaciğerin tutulumunun %150'sinden fazla tutulum olması halinde ölçümlere dahil edildi.

TLG değerleri, TMTV ve SUV_{mean} çarpılmasıyla hesaplandı. SUV_{max} hesaplaması için sınırlarının tanımlanmasında zorlanıldığında ise

lezyonların ilgili BT görüntüleri sınırların belirlenmesinde kılavuz olarak kullanıldı.

Ölçümler yapılırken alınan görüntülerden bazıları eklenmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Temsili koronal ve sagittal planda görüntülerle PERCIST yöntemi kullanarak ölçüm yapılan vaka örnekleri verilmiştir

3.3 İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin istatistiksel analizi, IBM Statistical Package of Social Science (IBM SPSS V23) paket programı ile %95 güven aralığında yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntem olarak sayı, yüzde, minimum ve maksimum, median, ortalama ve standart sapma kullanıldı.

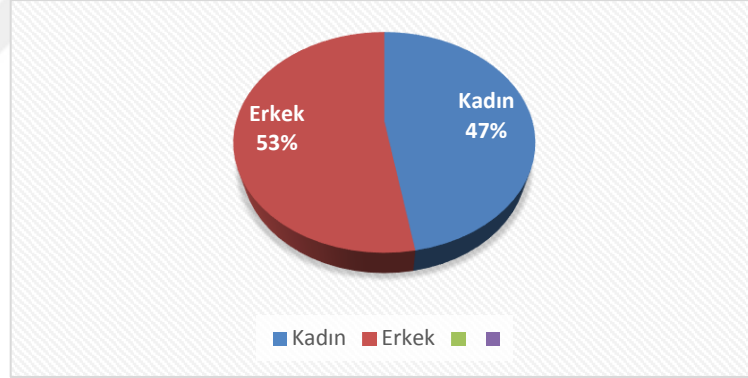
Değişkenler arasındaki uyum Kappa katsayısı ve sınıf-içi korelasyon katsayısı ile belirlenmiştir. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi $r \geq 0.91$ ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var; $0.90 \leq r < 0.71$ ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi; $0.70 \leq r < 0.51$ ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde; $0.50 \leq r < 0.31$ ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük; $r \leq 0.3$ ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmıştır.

Hasta özelliklerinin ve risk skorlamalarının sağkalım üzerine etkileri Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi.

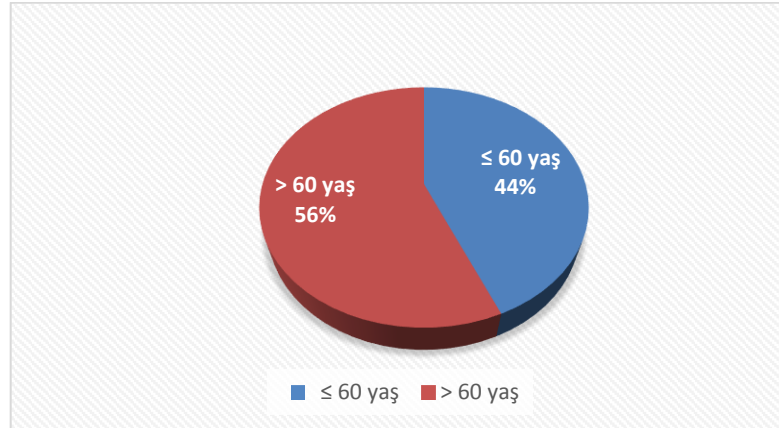
TMTV verilerinin PFS ve OS'ye göre eşik değeri X-Tile Programı kullanılarak belirlendi. Sağkalımın tek değişkenli analizler ile incelenmesi Cox regresyon analizi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı ön görmedeki bağımsız etkenler Backward Elimination yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım üzerine benzer etki gösteren parametrelerden modele klinik ve istatistiksel açıdan anlamlı olanlar seçildi.

BULGULAR

Araştırma tarihleri arasında kriterlere uyan difüz büyük B hücreli lenfoma tanılı 55 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların takip süresi en az 0,4 ay (12 gün) en fazla 69 ay olmak üzere, ortalama süresi 22 ± 17 aydır. Bu hastaların 26'sı (%47.3) kadın, 29'u (%52.7) erkektir. Yaş grupları incelendiğinde 60 yaş ve altı 24 (%43,6) hasta, 60 yaşın üzerinde 31 (%56,4) hasta yer almaktadır. Olguların yaş aralığı 23-85 yıldır ve ortalama yaş 61 ± 1.67 yıldır. Cinsiyet ve yaş dağılımını gösteren grafikler verilmiştir (Grafik 4.1, Grafik 4.2).



Grafik 4.1: Cinsiyet Dağılımı



Grafik 4.2: Yaş Dağılımı

Hastalar Ann Arbor evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde; evre I tanılı 8 (%14,5), evre II tanılı 6 (%10,9), evre III tanılı 26 (%47,3) ve evre IV tanılı 15 (%27,3) olgu olduğu görülmüştür. Buna göre hastalardan 14 tanesi (%25,4) erken evrede iken; 41 tanesi (%74,6) ileri evrede idi.

Ekstranodal tutulum açısından incelendiğinde; ekstrapodal tutulumu olmayan 25 (%45,5), tutulumu olan 30 (%54,5) hasta varken dalak tutulumu olmayan 40 (%72,7), tutulumu olan 15 (%27,3) hasta mevcuttur. Bulky kitlesi olmayan 50 (%90,9) hasta, bulky kitlesi olan 5 (%9,1) hasta vardır.

ECOG performans skorlamasına göre performansı iyi (ECOG 0-1) olan 30 (%54,5), kötü performans (ECOG ≥ 2) gösteren 25 (%45,5) hasta tespit edilmiştir. B semptomu olmayan 31 (%56,4) hasta, B semptomu olan 24 (%43,6) hasta mevcuttur.

IPI prognoz skorlamasına göre hastalar değerlendirildiğinde, düşük riskli 12 (%21,8), orta düşük riskli 18 (%32,7), orta yüksek riskli 16 (%29,1) ve yüksek riskli 9 (%16,4) olgu olduğu görülmüştür. NCCN-IPI skorlamasına göre ise, düşük riskli 1 (%1,8), orta düşük riskli 21 (%38,2), orta yüksek riskli 25 (%45,5) ve yüksek riskli 8 (%14,5) olgu olduğu görülmüştür. Hastaların skorlama sistemlerine göre risk gruplarına dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların skorlama sistemlerine göre risk gruplarına dağılımı

IPI	Düşük Risk	12 (21,8)
	Orta-Düşük Risk	18 (32,7)
	Orta-Yüksek Risk	16 (29,1)
	Yüksek Risk	9 (16,4)
NCCN-IPI	Düşük Risk	1 (1,8)
	Orta-Düşük Risk	21 (38,2)
	Orta-Yüksek Risk	25 (45,5)
	Yüksek Risk	8 (14,5)

LDH seviyelerine bakıldığında, LDH normal seviyede olan 21 (%38,2) hasta, yüksek olan 34 (%61,8) hasta mevcuttur.

Ekstranodal tutulu alanı 2 ve daha fazla olan 12 (%21,8) hasta, 2'den daha az ekstranodal tutulu alanı olan 43 (%78,2) hasta mevcuttur. Hastaların klinik verileri dağılımı Tablo 4.2' de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Klinik verilerin dağılım tablosu

		Sayı (n) (%)
Ann Arbor Evre	I	8 (14,5)
	II	6 (10,9)
	III	26 (47,3)
	IV	15 (27,3)
Ekstranodal tutulum	Var	30 (54,5)
	Yok	25 (45,5)
Dalak Tutulumu	Var	15 (27,3)
	Yok	40 (72,7)
Bulky Kitle	Var	5 (9,1)
	Yok	50 (90,9)
ECOG	İyi Performans	30 (54,5)
	Kötü Performans	25 (45,5)
LDH	Normal	21 (38,2)
	Yüksek LDH	34 (61,8)
Ekstra nodal tutulu alan 2 ve daha fazla ise	Evet	12 (21,8)
	Hayır	43 (78,2)

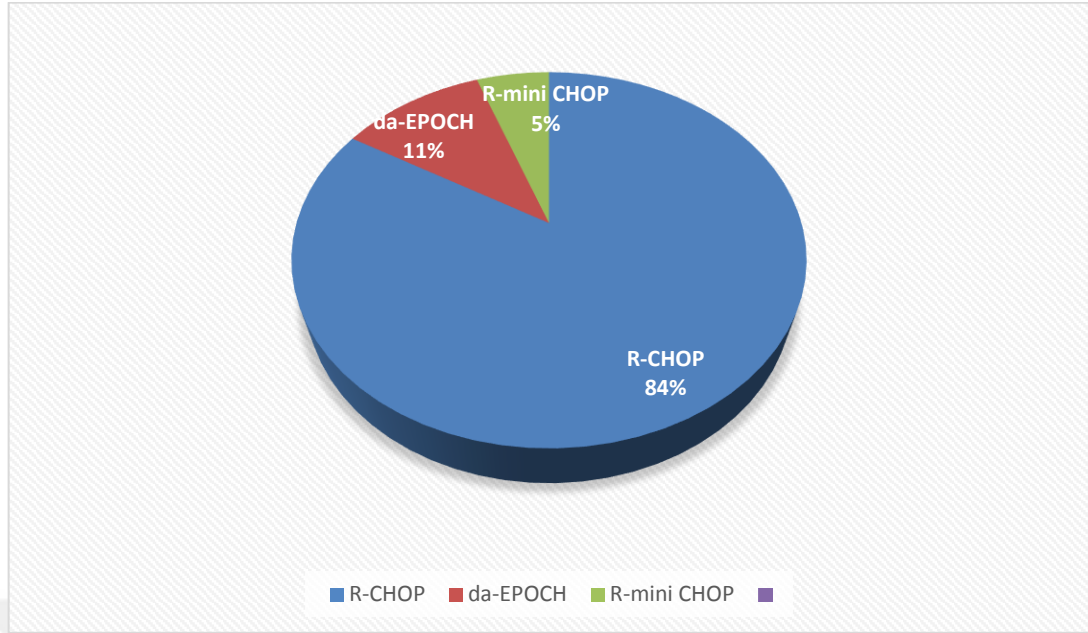
Hastalardaki ekstranodal tutulumlar incelendiğinde; 25 (%45,5) hastada tutulum gözlemlenmemiş iken, 10 (%18,2) GIS, 3 (%5,5) hastada KI, 1 (%1,8) hastada KI ve GIS olduğu belirlenmiştir. Hastaların 11 (%20)'inde ise bunların dışında ekstranodal tutulum olduğu gözlemlenmiştir.

Hastaların tanı anında ölçülen laboratuvar verileri Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Hastaların tanı anında laboratuvar verileri

Laboratuvar Verisi	Median	Ortalama± Standart Sapma	Minimum	Maximum
Lökosit (/mm³)	6600	7419±3584	1700	20800
Lenfosit (/mm³)	1280	1558±394	76	13686
Nötrofil (/mm³)	4250	4736±3078	4	13310
Monosit (/mm³)	510	733±581	50	3225
Trombosit (/mm³)	236000	240745±98101	20000	513000
MPV (fl)	8.3	8.6±1.5	5.7	12
Kreatinin (mg/dL)	0.9	1.1±0.8	0.5	4.5
LDH (U/L)	321	485±457	124	2768
AST (U/L)	22	32±31	10	189
ALT (U/L)	16	22±20	6	138
GGT (U/L)	22	50±62	7	296
ALP (U/L)	88	146±237	41	1590
Total bilirubin (mg/dL)	0.5	0.7±0.5	0.1	2.2
Beta 2 mikroglobulin (ng/mL)	2960	3655±2130	1106	9209
Albumin (g/L)	37.8	37±7.6	22	69
CRP (mg/dL)	5.0	8.2±10	0.1	49

Hastalardan 46 (%83,6) tanesine R-CHOP, 6 (%10,9) tanesine da-EPOCH, 3 (%5,5) tanesine R-mini CHOP tedavi protokolü uygulanmıştır. Otolog kök hücre nakli yapılan 3 (%5,4) hasta bulunmaktadır. Tedavi protokolleri Grafik 4.3'te gösterilmiştir.



Grafik 4.3: Tedavi protokollerine göre hasta dağılımı

Hastaların ara değerlendirme amaçlı çekilen PET-BT değerlendirmeleri incelendiğinde, 6 (%9.8) hastada progresif hastalık, 37 (%60.7) hastada tam remisyon ve 10 (%16.4) hastada ise parsiyel remisyon elde edilmiştir. İlk tedavi sonrasında 8 hastaya PET-BT çekilmemiştir. Veriler Tablo 4.4'te belirtilmiştir.

Tablo 4.4: İnterim PET-BT sonuçları

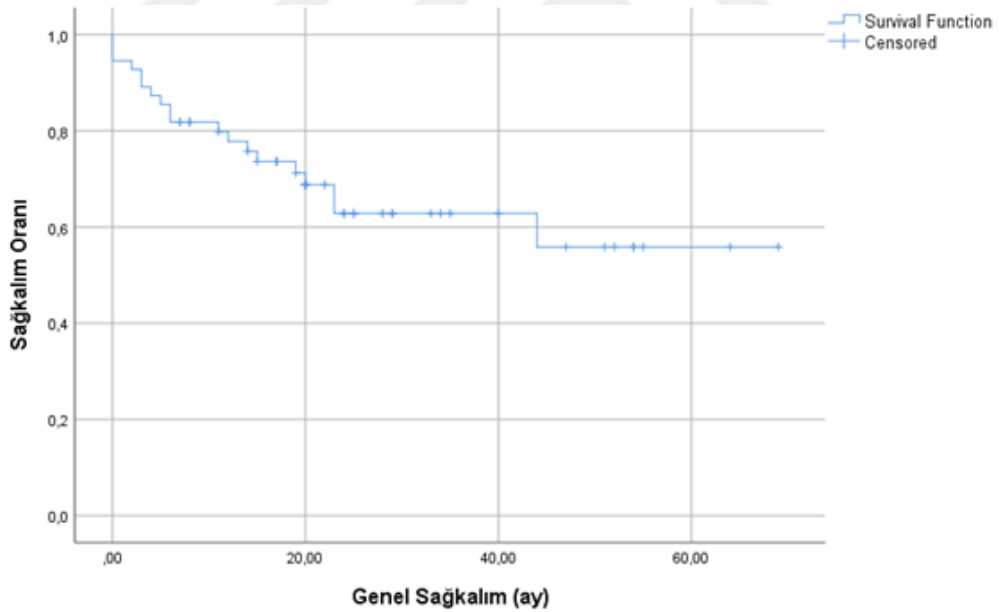
	Sayı (n) (%)
Tam remisyon	35 (63,6)
Parsiyel remisyon	10 (18,2)
Progresif hastalık	6(10,9)
PET-BT verisi yok	4 (7,3)
Toplam	55 (100)

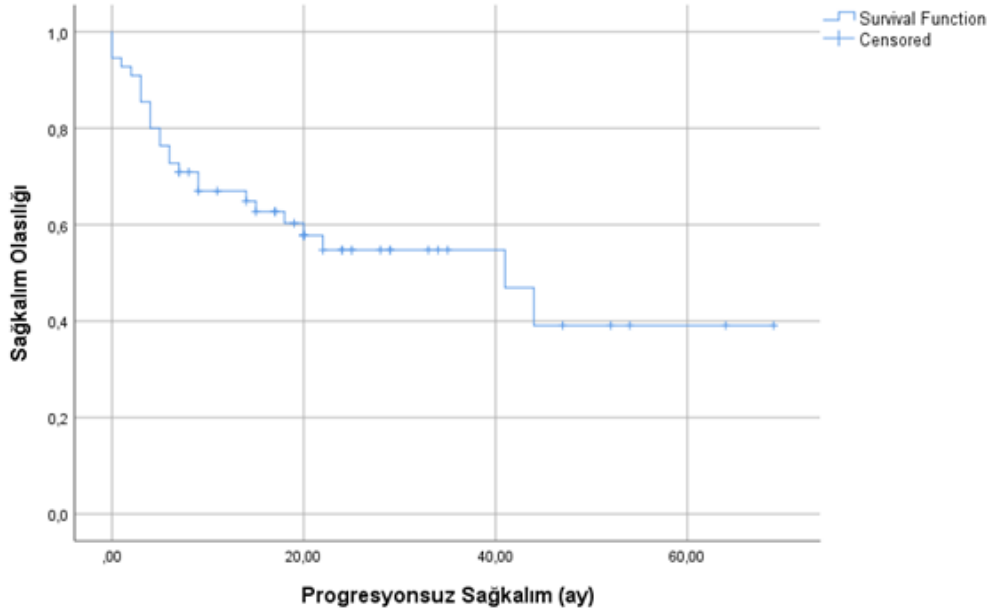
Hastaların tedavi sonrası çekilmiş PET-BT değerlendirmeleri incelendiğinde, 7 (%12,7) hastada progresif hastalık, 40 (%72,7) hastada tam remisyon ve 1 (%1.8) hastada ise parsiyel remisyon elde edilmiştir. Bu tedavi sonrasında 7 hastaya PET çekilememiştir. Veriler Tablo 4.5'da özetlenmiştir.

Tablo 4.5: Tedavi sonrası PET-BT sonuçları

	Sayı (n) (%)
Tam remisyon	40 (72.7)
Parsiyel remisyon	1 (1.8)
Progresif hastalık	7 (12.7)
PET-BT verisi yok	7 (12.7)
Toplam	55 (100.0)

Sağkalım analizlerinde; 3 yıllık genel sağkalım oranı %62,8 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %57,8 olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalımda yaşam süresi ortalama 22.7 ay (%95CI, 18.11-27.37), progresyonsuz sağkalımda yaşam süresi ortalama 18.9 ay (%95CI, 15.81-24.94) olarak hesaplanmıştır. Tüm hastalarda median progresyonsuz sağkalım süresi 41 ay olup genel sağkalımda median süreye ulaşamamıştır. Sağkalım grafikleri verilmiştir (Grafik 4.4- Grafik 4.5).

**Grafik 4.4:** Genel sağkalım



Grafik 4.5: Progresyonsuz sağkalım

TMTV verileri değerlendirildiğinde dağılım aralığının 6,4-7725,4 cm³ olduğu görülmüştür. Ortalama TMTV değeri 1619,6 cm³ ($\pm 1694,2$), ortanca TMTV 1131,5 cm³ hesaplanmıştır. TMTV verilerinin PFS ve OS'ye göre eşik değer noktaları belirlenmesi için X-tile programı kullanılmıştır. Yapılan analizler neticesinde hem PFS hem de OS için 904 cm³ ölçümü en optimal eşik değer olarak belirlenmiştir. 904 cm³ eşik değeri PFS (HR = 3.48 [% 95 CI, 1.410-8.588], P = 0.004) ve OS (HR = 2.446 [% 95 CI, 0.923- 6.484], P = 0.062) için doğrulanmıştır. TMTV 904 cm³'ün üstünde olan hasta grubunda median genel sağkalım süresi 23 ay, TMTV 904 cm³'ün altında olan hasta grubunda median genel sağkalım süresine ulaşılamamıştır. TMTV 904 cm³'ün üstünde olan hasta grubunda median progresyonsuz sağkalım süresi 15 ay, TMTV 904 cm³'ün altında olan hasta grubunda median progresyonsuz sağkalım süresine ulaşılamamıştır.

TMTV eşik değerine göre hastaların dağılımı Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

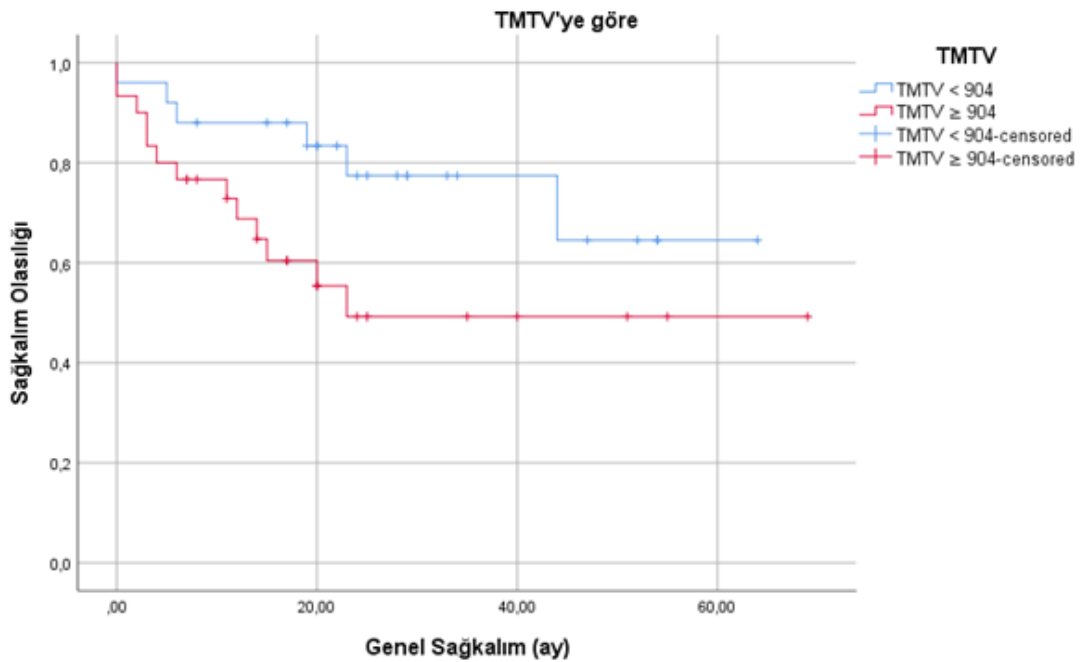
Tablo 4.6: TMTV' ye göre hastaların dağılımı

		Sayı (n) (%)
TMTV	<904	25 (45,5)
	>904	30 (54,5)

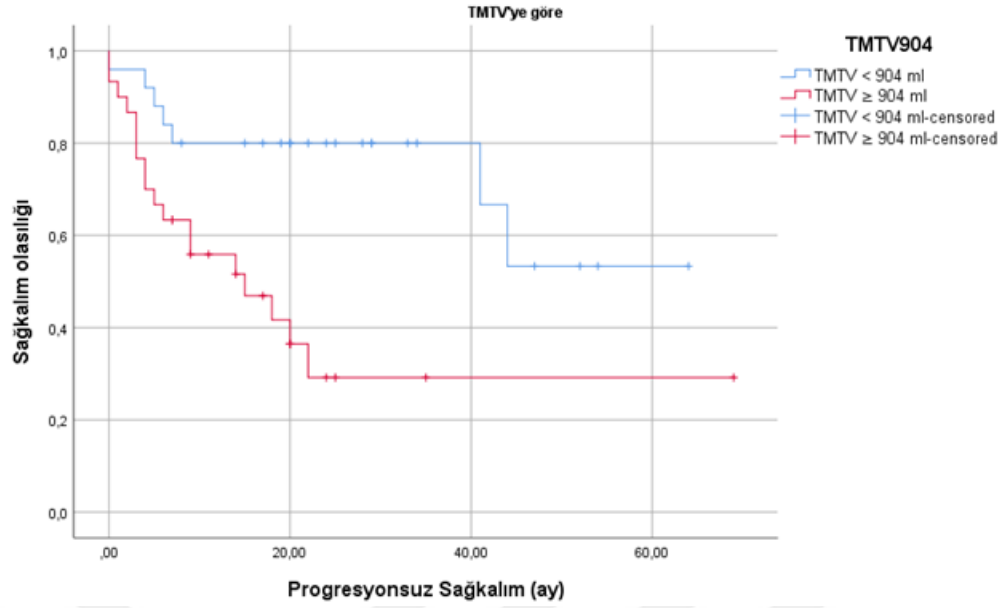
TMTV ölçümü belirlenen 904 cm³ eşik değerinin altında kalan 25 hastadan 6 (%24) hasta ölmüş, 7 (%28) hastada progresyon olay gözlenmiştir. Belirlenen eşik değerinin üstünde kalan 30 hastada ise 18'inde (%60) progresyon olay görülmüş olup 13 (%43,3) hastanın öldüğü belirlenmiştir. TMTV eşik değerine göre hastaların progresyon durumu dağılımı Tablo 4.7'de gösterilmiştir. TMTV için 904 cm³ eşik değeri progresyonsuz sağkalımda (HR = 3.48 [% 95 CI, 1.410-8.588], P = 0.004) ve genel sağkalımda (HR = 2.446 [% 95 CI, 0.923- 6.484], P = 0.062) olarak doğrulanmıştır. TMTV eşik değeri 904 cm³ olarak belirlenmesinin ardından bu eşik değerine göre hazırlanan genel ve progresyonsuz sağkalım grafikleri verilmiştir (Grafik 4.6- Grafik 4.7).

Tablo 4.7: TMTV eşik değerine göre hastaların progresyon durumu dağılımı

		Progresyon Durumu		Toplam
		Progrese Değil	Progrese	
TMTV	≤904	18	7	25
	>904	12	18	30
Toplam		30	25	55



Grafik 4.6: TMTV eşik değerine göre genel sağkalım



Grafik 4.7: TMTV eşik değerine göre progresyonsuz sağkalım

TMTV ve bağımsız değişkenler arasında yapılan korelasyon analizinde korelasyon katsayısı (r) belirlenmiştir. TMTV ile LDH arasında $r=0.505$ ($p=0.000$), TMTV ile B2 mikroglobulin arasında $r=0.478$ ($p=0.009$), TMTV ile NCCN-IPI arasında $r=0.306$ ($p=0.001$), TMTV ile R-IPI arasında $r=0.306$ ($p=0.004$) belirlenmiştir.

Bağımsız değişkenlerin genel ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tek Değişkenli Cox Analizi Sonuçları

Genel sağkalım ile bağımsız değişkenler arasında uygulanan tek değişkenli analizlerin sonucunda; TMTV ($p:0.072$), Ann Arbor evresi ($p:0.576$), serum LDH düzeyi ($p:0.220$), CRP düzeyi ($p:0.744$), SUV_{mean} düzeyi ($p:0.414$) ve SUV_{max} düzeyi ($p:0.615$) parametrelerinin genel sağkalım üzerinde etkileri görülmemiştir.

ECOG performans skoru ($p=0.002$), NCCN-IPI ($p=0.014$), serum albümin düzeyi ($p\leq 0.000$), B2 mikroglobulin düzeyi ($p:0.033$) parametrelerinin sağkalım üzerinde etkileri görülmüştür. Genel sağkalım için tek değişkenli cox regresyon sonuçları Tablo 4.8 'da verilmiştir.

ECOG da kötü performans gösteren hastaların, iyi performans gösterenlere göre ölüm riski 5.6 kat daha fazla olduğu görülmektedir.

IPI de orta-yüksek risk grubunda olan hastaların düşük riskli hastalar göre ölüm riski 5.9 kat daha fazladır. Ayrıca IPI'ye göre yüksek risk grubunda olan hastaların düşük riskli hastalara göre ölüm riski 5.8 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Albümin seviyesindeki bir birimlik azalma ölüm riskini 7.9 kat arttırmaktadır.

Tablo 4.8: Genel sağkalım için tek değişkenli cox regresyon analizleri

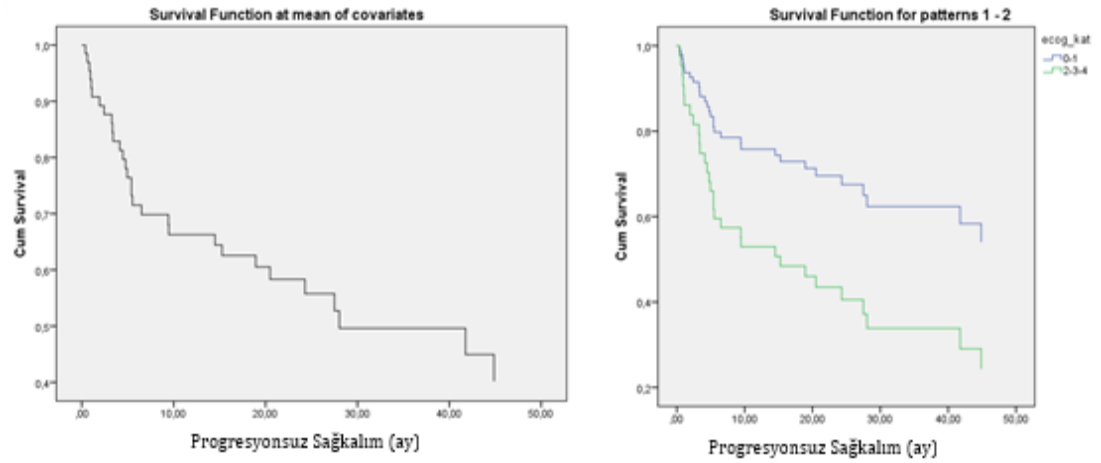
	MEAN	B	SE	p değeri	Hazard Ratio	Hazard Ratio için % 95 CI
TMTV	0.545	0.894	0.497	0.072*	2.446	0.923- 6.484
ECOG	0.455	1.728	0.564	0.002*	5.632	1.866- 16.995
Evre I (referans evre I)				0.466		
Evre II	0.148	0.384	0.672	0.567	1.469	0.394-5.478
Evre III	0.115	-0.105	0.838	0.900	0.900	0.174-4.652
Evre IV	0.443	0.718	0.528	0.174	2.051	0.729-5.773
IPI (Referans Düşük Risk)				0.065		
IPI (Orta-Düşük Risk)	0.295	0.926	0.840	0.271	2.523	0.486-13.100
IPI (Orta-Yüksek Risk)	0.279	1.779	0.779	0.022*	5.926	1.287-27.293
IPI (Yüksek Risk)	0.213	1.750	0.807	0.030*	5.755	1.183-28.000
NCCN-IPI (Referans Düşük Risk)				0.014*		
NCCN-IPI (Orta-Düşük Risk)	0.016	-13.33	588.31	0.982	0.000	0.000
NCCN-IPI (Orta-Yüksek Risk)	0.361	-2.603	0.814	0.001*	0.074	0.015-0.365
NCCN-IPI (Yüksek Risk)	0.443	-0.365	0.464	0.432	0.694	0.279-1.725
CRP	8.045	0.006	0.020	0.744	1.006	0.969-1.046
Albümin	6.069	-2.072	0.506	≤0.000*	0.126	0.047-0.339
LDH	0.639	0.555	0.452	0.220	1.741	0.718-4.224
B2 mikroglobulin	3751.1	0.000	0.000	0.033*	1.000	1.000-1.000
SUV _{mean}	1.049	-3.103	3.799	0.414	0.045	0.000-76.920
SUV _{max}	0.984	3.043	6.047	0.615	20.972	0.000-2944575

*p<0.05

Hastaların özelliklerinin progresyonsuz sağkalıma etkileri incelendiğinde; Ann Arbor evresi ($p=0.341$), CRP düzeyi ($p=0.264$), SUV_{mean} düzeyi ($p=0.373$) ve SUV_{max} düzeyi ($p=0.569$) parametrelerinin progresyonsuz sağkalım üzerinde etkileri görülmemiştir.

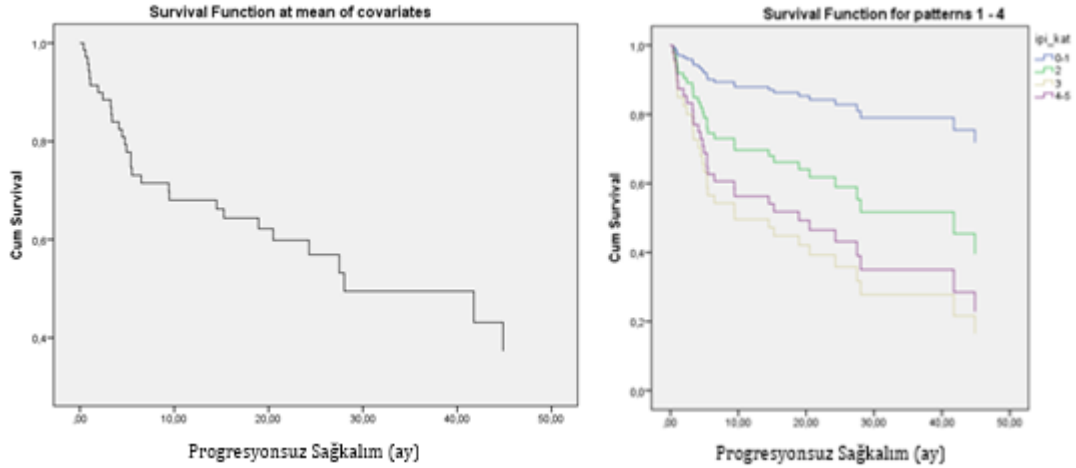
TMTV ($p=0.004$), ECOG performans skoru ($p=0.029$), NCCN-IPI ($p=0.014$), albümin düzeyi ($p\leq 0.001$), LDH düzeyi ($p=0.020$), B2 mikroglobulin ($p=0.023$) parametrelerinin progresyonsuz sağkalım üzerinde etkileri görülmüştür. Progresyonsuz sağkalım için tek değişkenli cox regresyon sonuçları Tablo 4.9 ' da verilmiştir.

ECOG performans durumuna göre iyi ve kötü performans gösteren hastaların progresyonsuz sağkalım grafikleri verilmiştir (Grafik 4.8).



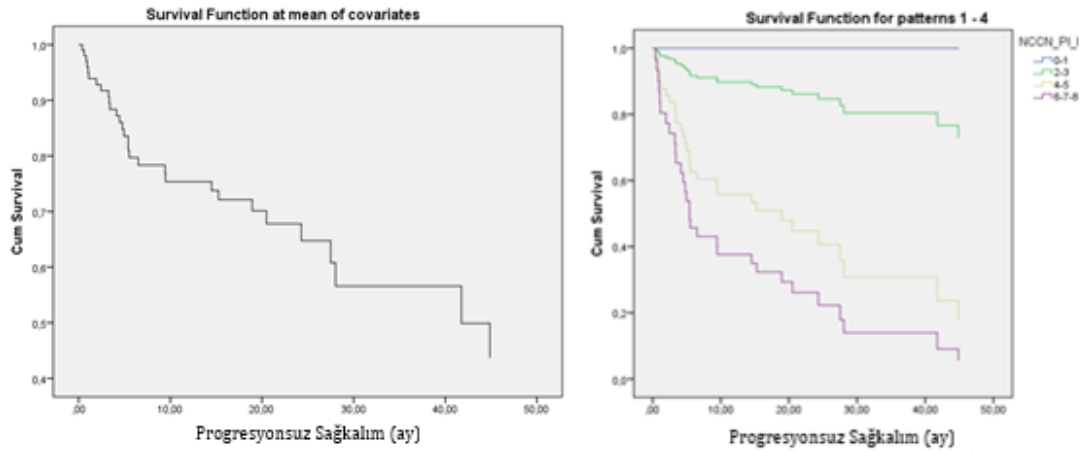
Grafik 4.8: ECOG performans durumuna progresyonsuz sağkalım grafikleri

IPI skorlamasında düşük (0-1 puan), orta düşük (2 puan), orta yüksek (3 puan) ve yüksek risk (4-5 puan) grubunda olan hastaların progresyonsuz sağkalım grafikleri verilmiştir (Grafik 4.9).



Grafik 4.9: IPI skorlaması risk gruplarına göre progresyonsuz sağkalım grafikleri

NCCN-IPI skorlamasında düşük (0-1 puan), orta düşük (2-3 puan), orta yüksek (4-5 puan) ve yüksek (≥ 6 puan) risk grubunda olan hastaların progresyonsuz sağkalım grafikleri verilmiştir (Grafik 4.10).



Grafik 4.10: NCCN-IPI skorlaması risk gruplarına göre progresyonsuz sağkalım grafikleri

ECOG performans skorlamasında kötü performans gösteren hastaların, iyi performans gösterenlere göre progresyon görülme riski 2.2 kat daha fazladır.

IPI'de orta-yüksek risk grubunda olan hastalarda düşük riskli hastalara göre progresyon görülme riski 5.5 kat daha fazladır. Ayrıca IPI ye göre yüksek risk grubunda olan hastaların düşük riskli hastalara göre progresyon görülme riski 4.5 kat daha fazladır.

NCCN-IPI'ye göre orta yüksek risk grubunda değerlendirilen hastaların, yüksek risk grubunda olanlara göre progresyon görülme riski 9 kat daha fazladır.

TMTV ölçümü 904 cm³'ün üzerinde olan hasta grubunda 904 cm³'ün altında olan gruba göre progresyon görülme olasılığı 3.5 kat daha fazladır.

Serum albümin seviyesi düşük olan hastaların, yüksek olanlara göre progresyon görülme riski 4.7 kat daha fazladır.

Serum LDH düzeyi yüksek olan hastaların, LDH seviyesi düşük olan hastalara göre progresyon görülme riski 3.4 kat daha fazladır.

Tablo 4.9: Progresyonsuz sağkalım için tek değişkenli cox regresyon analizleri

	MEAN	B	SE	p değeri	Hazard Ratio	Hazard Ratio için % 95 CI	
TMTV	0.545	1.247	0.461	0.007	3.48	1.41	8.588
ECOG	0.455	0.945	0.418	0.024*	2.574	1.136	5.834
Evre I (referans evre I)				0.810			
Evre II	0.148	-0.331	0.603	0.584	0.719	0.220	2.342
Evre III	0.115	-0.393	0.670	0.558	0.675	0.181	2.511
Evre IV	0.443	0.095	0.429	0.824	1.100	0.474	2.549
IPI (Referans=Düşük Risk)		7.653		0.054			
IPI (Orta-Düşük Risk)	0.295	1.031	0.697	0.139	2.805	0.715	11.001
IPI (Orta-Yüksek Risk)	0.279	1.695	0.652	0.009*	5.448	1.518	19.545
IPI (Yüksek Risk)	0.213	1.496	0.682	0.028*	4.464	1.174	16.976
NCCN-IPI (Referans= Yüksek Risk)							
NCCN-IPI (Orta-Düşük Risk)	0.016	-13.354	476.657	0.978	0.000	0.000	
NCCN-IPI (Orta-Yüksek Risk)	0.361	-2.201	0.617	0.000*	0.111	0.033	0.371
NCCN-IPI (Düşük Risk)	0.443	-0.513	0.423	0.225	0.599	0.261	1.371
CRP	8.045	0.018	0.016	0.264	1.018	0.986	1.052
Albumin	6.069	-1.548	0.412	<0.000*	0.213	0.095	0.477
LDH	2.566	1.233	0.059	0.039*	3.432	1.061	11.096
B2 mikroglobulin	3571.132	0.000	0.000	0.023*	1.000	1.000	1.000
SUV _{max}	0.984	3.048	5.350	0.569	21.066	0.001	753620.152

*p<0.05

Anlamli çıkan değişkenler çok değişkenli analize alınmıştır. Genel sağkalım için çok değişkenli cox analizinde “Backward Elimination” metodu kullanılmıştır. Giren değişkenler; ECOG, IPI, Albumin, B2 mikroglobulin’dir. Çok değişkenli cox analizinde genel sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde ECOG performans skorunun artışı, albümin düzeyinin azalması genel sağkalımı öngörmede anlamli bulunmuştur (sırasıyla HR:3.932, p=0.046 ve HR:0.881, p:0.055). (Tablo 4.10)

Tablo 4.10: Genel sağkalım için çok değişkenli cox regresyon analizi sonucu

	MEAN	B	SE	p değeri	Hazard Ratio	Hazard Ratio için % 95 CI	
ECOG	0.444	1.350	0.587	0.022*	3.857	1.220	12.196
Albumin	6.069	-1.706	0.518	0.001	0.182	0.066	0.501

*p<0,05

Albumin ve ECOG birlikte alındığında ikisinin birlikte bulunduğu model anlamli bulunmuştur. ECOG kötü performans gösteren hastaların, iyi performans gösterenlere göre ölüm görülme riski 3.857 kat daha fazladır ve albumin değerindeki bir birimlik artış ölüm riskini 5.5 kat azaltmaktadır.

Progresyonsuz sağkalım için çok değişkenli cox analizinde “Backward Elimination” metodu kullanılmıştır. Giren değişkenler; ECOG, TMTV, IPI, LDH, albümin ve B2 mikroglobulindir.

Çok değişkenli cox analizinde progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde ECOG performans skorunun artışı, LDH düzeyinin azalması progresyonu öngörmede anlamli bulunmuştur (sırasıyla HR:3.251, p=0.031 ve HR:3.562 p:0.051). (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: Progresyonsuz sağkalım için çok değişkenli cox regresyon analizi sonucu

	MEAN	B	SE	p değeri	Hazard Ratio	Hazard Ratio için % 95 CI	
ECOG	0.447	1.179	0.546	0.031*	3.251	1.115	9.479
LDH	0.605	1.270	0.652	0.051	3.562	0.992	12.790

*p<0.05

LDH ve ECOG birlikte alındığında ikisinin birlikte bulunduğu model anlamlı bulunmuştur. ECOG kötü performans gösteren hastaların, iyi performans gösterenlere göre progresyon görülme riski 3.251 kat daha fazladır ve LDH düzeyi artmış olan hastaların progresyon riski 3.7 kat artmaktadır.



TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Difüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen lenfoma türüdür ve tüm Avrupa'da yıllık 100.000'de ortalama 4.92 yeni vaka vardır⁹. Hastaları farklı prognostik gruplara ayırmak için tedavi öncesi rutin olarak değerlendirilen bazı tümör yükü belirteçleri kullanılır. Bunlar arasında Ann Arbor evresi, serum LDH düzeyi, IPI bulunur. Rituksimabın tedaviye eklenmesi ile sağkalımda pozitif yönde gelişmeler elde edilmiştir ancak Rituksimab öncesi geliştirilen IPI, Rituksimab döneminde prognozu öngörmede ihtiyaçlara yeterince cevap verememektedir¹⁰². Bu amaçla R-IPI ve NCCN-IPI kullanılmaya başlanmış ve prognoz hakkında bilgiler elde edilmeye çalışılmıştır^{42,44}. NCCN-IPI prognostik açıdan düşük-risk ve çok yüksek-risk hasta gruplarında prognozu predikte etmekte ve yüksek riskli hasta grubunu belirlemede yeterli olamamasının yanında hasta başında pratik hesaplamak için kullanışlı değildir⁴⁴. Bu prognostik değerlendirmelerin dışında var olan tümörün ölçülen metabolik hacminin de prognozda önemli olabileceği belirtilmiştir. TMTV, tümör kitlesindeki canlı dokunun bir ölçüsüdür ve tümör yükünü anatomik görüntülemekten daha iyi tahmin edebilir. Solid tümörlerde başarıyla kullanılmıştır, örneğin akciğer ve baş ve boyun kanseri^{103,104}. Ancak DBBHL'da prognoza katkısının değerlendirildiği çalışmalar sürmektedir¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Çalışmamızda 55 DBBHL hastası değerlendirilmiş olup, sağkalım analizlerinde; 3 yıllık genel sağkalım oranı %62,8 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %57,8 olarak hesaplanmıştır.

Gözlem, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı (SEER) veri tabanının verilerine göre Amerika'da, DBBHL hastalarında 5 yıllık sağkalım %63.8 olarak değerlendirilmiştir¹⁰⁸. Aynı veritabanındaki bilgilere göre tanı anında

hastaların %43'ü erken evre, %51'i ileri evre olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Buna karşılık çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda %74,6 oranında ileri evrede hasta bulunmaktadır. Bu durumun hastalarımızdaki sağkalım oranının referans veri tabanından düşük olmasını açıklamaktadır.

Genel sağkalımın değerlendirildiği analizlerde; ECOG performans skoru ($p=0.002$), NCCN-IPI ($p=0.014$), albümin düzeyi ($p\leq 0.001$), $\beta 2$ mikroglobülin düzeyi ($p=0.033$) parametrelerinin sağkalım üzerinde etkisi olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte TMTV ($p=0.062$), Ann Arbor evresi ($p=0.576$), serum LDH düzeyi ($p=0.220$), CRP düzeyi ($p=0.744$), SUV_{mean} düzeyi ($p=0.414$) ve SUV_{max} düzeyi ($p=0.615$) parametrelerinin genel sağkalım üzerinde etkileri görülmemiştir.

Progresyonsuz sağkalıma göre yapılan analizlerinde ise; ECOG performans skoru ($p=0.029$), NCCN-IPI ($p=0.014$), albümin düzeyi ($p\leq 0.001$), LDH düzeyi ($p=0.020$), $\beta 2$ mikroglobülin düzeyi ($p=0.023$) parametrelerinin progresyonsuz sağkalım üzerine anlamlı etkileri görülmüştür. Ann Arbor evresi ($p=0.341$), CRP düzeyi ($p=0.264$), SUV_{mean} ($p=0.373$) ve SUV_{max} ($p=0.569$) parametrelerinin progresyonsuz sağkalım üzerinde etkileri görülmemiştir.

TMTV için 904 cm^3 eşik değeri progresyonsuz sağkalımda ($HR = 3.48$ [% 95 CI, 1.410-8.588], $P = 0.004$) ve genel sağkalımda ($HR = 2.446$ [% 95 CI, 0.923- 6.484], $P = 0.062$) olarak doğrulanmıştır.

ECOG performans skoru ve LDH düzeyi, IPI ve NCCN-IPI gibi kullanılmakta olan prognostik skorlamalarda değerlendirilen parametreler arasındadır ^{6,44}. Çalışma sonuçlarımız, genel kabul görmüş olan NCCN-IPI, ECOG performans skorunun prognostik önemini desteklemektedir. LDH seviyeleri, tümör büyüme oranını ve hücre döngüsünü yansıtır. Büyük nekrotik tümörler yüksek LDH seviyeleri gösterme eğilimindedir, ancak bu kitlelerde canlı hücrelerin oranı düşük olabilir. Takipte prognostik önemi olmayan LDH düzeyinin tedavi öncesindeki değerinin prognostik kullanım açısından uygun olduğu gösterilmiştir¹⁰⁹. Analizlerimiz sonucundaki hesaplamalarımız bu bilgiyi doğrulamaktadır.

Tanı anında rutin olarak ölçülen değerlerden olan albümin düzeyinin prognostik önemi üzerine yapılan bir çalışmada yüksek albümin düzeylerinin düşük IPI skoru olan hastalarda prognoz belirlenmesinde

anlamlı katkısı olduğu gösterilmiştir ve çalışmamız sonuçları ile de desteklenmektedir¹¹⁰.

$\beta 2$ mikroglobülin düzeyi birçok hastada tanı anında değerlendirilmektedir. Ancak maliyetli bir test olması ve rutin laboratuvar tetkikleri arasında bulunmaması nedeniyle ulaşımı kısıtlıdır. Yaş, LDH düzeyi, ECOG performans durumu ve $\beta 2$ mikroglobülin düzeyi parametreleri ile belirlenen prognostik model üzerine yapılan bir çalışmada, bu modelin IPI skorlamasına göre üstün olduğu belirlenmiştir¹¹¹. Ancak getirmiş olduğu risk skoru kısıtlı olduğu için prognostik sistemlerde yerini alamamıştır. Çalışmamız sonuçlarında da $\beta 2$ mikroglobülin düzeylerinin prognoz belirlemeye katkıda bulunabileceği değerlendirilmiş olup bu konuya spesifik daha kapsamlı çalışmalar ile bu durum değerlendirilmelidir.

Ann Arbor evresi, hastalığın yayılımının bir göstergesidir, ancak hacmi hakkında bilgi vermez; boyutu ne olursa olsun tek bir lenf nodu tutulumu evre 1 olarak değerlendirilir. Bu açıdan bakıldığında evrelemenin tümör yükünü belirlemede nitelikli sonuçlar verme olasılığı düşüktür. Çalışmamızda hastalık evresinin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağkalımı predikte etmede etkisi gösterilememiştir. Aynı sonuç başka çalışmalarda da karşımıza çıkmaktadır¹¹².

Çalışmamızda TMTV, LIFEx programı ile ölçülmüştür ve ölçümlerde karaciğerden ortalama SUV ölçümü yapılmış ve TMTV bu ölçüme göre hesaplanmıştır. Karaciğerde tutulum olması durumunda SUV_{max} değerinin %41'i eşik olarak alınmıştır. Bu yöntemle elde edilen TMTV ölçümlerinin ortalaması 1619,6 cm^3 saptanmış olup X-tile programı ile belirlenen optimal TMTV eşik değeri 904 cm^3 olarak belirlenmiştir. Buna karşın literatürdeki çalışmalarda 16.1, 220, 550, 600 cm^3 gibi farklı eşik değerler belirlendiği görülmektedir^{105,106,113,114}. Elde ettiğimiz sonuçlar, bu değerler ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görülmektedir.

Bu çalışmalardaki uyumsuzluğun temelinde TMTV ölçümünün bir standardının olmaması, değişik yöntemlerle, farklı nitelikteki hasta gruplarında değerlendirmelerin yapılıyor olması vardır. Bu nedenle çalışmalar arasında bir homojenlik bulunmamakta ve farklı bulgular elde edilebilmektedir. Bu durumun ilk nedeni olarak ölçüm yapılan program özellikleri ve ölçümde uygulanan yöntemler üzerinde durulacaktır. İlyas ve

arkadaşlarının DBBHL’da TMTV ölçüm tekniklerini [SUV 2,5 sabit eşik değeri, SUV_{max} ’ın %41’i ve karaciğerden SUV_{mean} ölçümü (PERCIST)] ve farklı programları (PETTRA ve HERMES) değerlendirdiği makalesinde PETTRA 2.5, HERMES 2.5, HERMES PERCIST ve HERMES %41 ile aynı hasta grubunda yapılan ölçümlerde ortalama TMTV değerlerinin sırası ile 990, 989, 1057 ve 255 cm^3 bulunduğu saptanmıştır⁹⁵. Bizim çalışmamızda PERCIST yöntemi ile hesaplanan TMTV ölçümlerinin ortalaması 1619,6 cm^3 olup bu çalışmada aynı yöntemle hesaplanan 1057 cm^3 sonucuna yaklaşıktır.

Lenfoma hastalarında; SUV tabanlı farklı eşikler ve yazılım araçları (Beth Israel eklentisi (BI) ve LIFEx) ölçümlerindeki TMTV sonuçlarının tekrarlanabilirliğini değerlendirmeyi hedefleyen bir çalışmada; eşik SUV 2,5 kullanılarak elde edilen TMTV sonuçlarının, en tekrarlanabilir ve sağlam parametre olduğu belirlenmiştir⁹⁹. Yeni tanı konmuş Hodgkin lenfomalı geniş bir hasta serisinde farklı SUV eşikleme yöntemleri kullanarak TMTV hesaplama platformları (Fiji, LIFEx ve Accurate) arasında uyumluluk ve tekrarlanabilirliğin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise en iyi tekrarlanabilirlik, SUV 4 ve SUV 2.5 olmak üzere sabit eşikler kullanılarak elde edildiği gösterilmiştir¹¹⁵. Tüm bu sonuçlara göre farklı programlar ve farklı eşik belirleme yöntemleri ile alınan sonuçlar arasında uyumsuzluk vardır. DBBHL’da TMTV değerinin ölçmede kullanılan programa ve yöntemle göre bu kadar değişkenlik göstermesi, TMTV’nin bu hastalıkta prognostik bir faktör olarak kullanılmasını zorlaştırmaktadır.

Bununla birlikte yine LIFEx program kullanılarak yapılan lenfoma dışı malignitelerde TMTV değerlendirmesinde ise SUV_{max} eşik değerinin %41’i hesaplanması ile prognoz açısından anlamlı ve güvenilir sonuçlar elde edilmiştir^{116–118}. Bu durum farklı malignite türlerinde farklı eşik değerlerinin kullanımı konusunda da düzenlemelerin gerekebileceğini göstermektedir.

Bunun dışında, DBBHL hastalarında konu ile ilgili yapılan 5 çalışmanın değerlendirildiği bir metanalizde belirlenen TMTV eşik değerleri ve bunların PFS ve OS ile anlamlılık oranlarının değişiklikler arz ettiği görülmektedir^{89,105,107,114,119}(Tablo5.1). Bunun nedeni olarak ölçüm yöntemlerinin yanı sıra hastaların özellikleri de öne çıkmaktadır. Son dönemde yayınlanmış olan Vercellino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TMTV 220 cm^3 olarak belirlenmiş fakat hastalar daha önce yapılmış olan

randomize kontrollü bir çalışmadan alındıkları için çok iyi seçilmiş bir hasta grubunu temsil etmektedir¹⁰⁶. Bu çalışmada R-CHOP tedavisine yanıt veren hastaların verilerinin değerlendirildiği, diffüz dalak tutulumu olan hastaların dahil edilmediği görülmektedir. Gerçek verilere daha yakın olan diğer bir çalışmada TMTV eşik değeri 550 cm³ çıkmaktadır¹⁰⁵.



Tablo 5.1: DBBHL hastalarında TMTV'yi bildiren çalışmalarda hastaların klinik özellikleri ve kullanılan yöntemler⁹⁵

	N	PFS ve OS (%)	>60 y (%)	%Evre III/IV	IPI	PD ≥ 2	Tedavi	Metot	Eşik değer (cm ³)	TMTV'ye göre PFS (%)	TMTV'ye göre OS (%)
Song 2012 ¹⁰⁷	169	3 y: PFS 74, OS 76	60	%41 evre III, evre I-IV yok	26% ≥ 3	25%	RCHOP	SUV ≥ 2.5	220	3 y: 90 vs. 56*- *	3 y: 93 vs. 58**
Sasanelli 2014 ¹⁰⁵	114	NA	31	82	65% ≥ 2 (aaIPI)	30%	RCHOP/RACVBP	≥ 41% SUV _{max}	550	3 y: 77 vs. 60	3 y: 87 vs. 60**
Song 2016 ¹¹⁴	107	NA	67	100% ki tutulumu	81 ≥ 4 (NCCN-IPI)	16%	RCHOP	SUV ≥ 2.5	600	2 y: ~ 80 vs. 20-%**	2 y: ~ 80 vs. 20%**
Cottreau 2016 ¹¹⁹	81	5 y: PFS 60, OS 63	63	80	68% ≥ 2 (aaIPI)	30%	RCHOP/RACVBP	≥ 41% SUV _{max}	300	5 y: 75 vs. 42	5 y: 78 vs. 46**
Mikhaeel 2016 ⁸⁹	147	5 y: PFS 65, OS 74	48	69	69% ≥ 2	30%	RCHOP	SUV ≥ 2.5	400	5 y: 87 vs. 42 **	5 y: 89 vs. 55 **

****çok değişkenli sağkalım analizlerinde bağımsız prediktör**

PFS: Progresyonsuz sağkalım, OS: Genel sağkalım, IPI: Uluslararası Prognostik indeks, PD: ECOG performans durumu, TMTV: Total metabolik tümör volüm, RCHOP: rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon, RACVBP: rituksimab, doksorubisin, siklofosfamid, vindesin, bleomisin, prednizon, SUV: Standart tutulum değeri NA: kayıt yok, ki: kemik iliği

Hastalara farklı tedavi protokolleri uygulanması da sonuçları etkilemektedir. Yaygın olarak kullanılan tedavi protokolü R-CHOP olmasına rağmen, Sasanelli ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışma incelendiğinde hastaların yalnız % 55'inin sadece R-CHOP aldığı, geri kalan hastaların (%45) R-ACVBP (rituksimab, doksorubisin, siklofosfamid, vindesin, bleomisin ve prednizon) ile kombine R-CHOP aldığı ve % 18'ine de ek olarak otolog kök hücre nakli yapıldığı görülmüştür¹⁰⁵. Çalışmamızda ise hastaların 46 (%83,6)'sına R-CHOP tedavisi verilmişken; 6 (%10,9) hastaya da-EPOCH, 3 (%5,5) hastaya R-mini CHOP tedavisi verilmiştir. Otolog kök hücre nakli yapılan 3 (%5,4) hasta bulunmaktadır. Diffüz dalak tutulumu olan 16 (%26.2) hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Antrasiklin bazlı tedavi alan hastalarda yapılan başka bir çalışmada; aalPI skoru 2 veya 3 olan, 60 yaşın altındaki 167 hasta değerlendirilmiştir. Burada her 100 cm³ TMTV artışında olay riskinin %7 arttığı gösterilmiş olup TMTV >660 cm³ olması düşük PFS ve OS için önemli prediktör olarak görülmüştür¹¹². Çalışmamızda da hastalar antrasiklin bazlı kemoterapi almış olup 60 yaş üstü hasta oranımız %59'dur. Yine aynı çalışmada yüksek TMTV'nin Ann Arbor evresi, artmış LDH ile ilişkili olmadığı görülmüştür¹¹². Yaptığımız sağkalım analizleri sonucunda bizim hasta grubumuzda da Ann Arbor evresinin OS (p:0.576) ve PFS (p=0.341) üzerinde etkisi görülmemiştir.

Ayrıca hastaların dahil etme ve dışlanma kriterleri sonuçların heterojenliğine yol açabilir. Dalak, timus ve kemik iliği tutulumları olan hastaların dahil edilmediği, yalnızca primer ektranodal lenfoma hastalarının değerlendirildiği bir çalışma ile Song ve arkadaşlarının sadece de novo nodal DBBHL'si olan hastaları dahil ettiği çalışmalar farklı sağkalım değerlendirmeleri ile sonuçlanmaktadır^{107,120}. Mevcut çalışmamızda ise primer SSS ve primer testis lenfoma olan hastalar dışında tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup 11 hasta (%18) GIS, 3 (%4,9) hastada KI, 2 (%3.3) hastada KI ve GIS olduğu belirlenmiştir. 15 (%24,6) hastada ise bunların dışında ektranodal tutulum (örneğin meme, uterus) olduğu gözlemlenmiştir.

IPI puanlama sistemine göre risk gruplarının farklı dağılımları da alınan sonuçları etkilemektedir. Oh ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %75'i IPI'ye göre düşük riskli olarak değerlendirilmiş

olup bizim çalışmamızda IPI skorumaya sistemine göre düşük riskli hasta oranı %50.8'dir¹²⁰.

TMTV ile kantitatif PET değerdendirmesi, geçerli olduğu kanıtlanırsa uyarlanabilir çalışmalar için kullanılması oldukça umut verici bir yöntem gibi görünmektedir. Ancak bu metodoloji hala geliştirilme aşamasındadır ve yayınlanan veriler her zaman tutarlı değildir. Bu, çalışmaların retrospektif planlanmasına, risk ve hastalık evresi gruplarının yetersiz temsiline yol açan az sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmesine, tedavilerdeki farklılıklara ve ayrıca TMTV'leri ölçmek için kullanılan çeşitli metodolojilere dayanıyor olabilir. Halihazırda, gerçek metabolik hastalık yükünü değerdendirmek için optimal kesitleme algoritması veya kantitatif indeks ile ilgili bir fikir birliği yoktur. TMTV'nin prognostik ve öngörücü değerdelerini araştıracak gelecek çalışmaların, geleneksel risk öngörme sistemlerinin prognostik değerdelerini iyileştirme rolünü kanıtlamak veya çürütmek için bu heyecan verici yöntemin doğrulanması için büyük, standartlaştırılmış, homojen veriler üzerinde yoğunlaşması gerekmektedir.

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

Hasta klinik bilgi, tetkik sonuçlarının bir kısmı ve tanı anındaki PET-BT görüntülerinin erişilebilir olmaması nedeniyle analizler daha az sayıda hasta verileri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın retrospektif olarak yapılmış olması ve hastalarımızın yaş grubunun homojen olmaması kısıtlılıklarımızdandır.

Bir diğerk kısıtlılık da ortalama takip süresinin görece kısa olmasıdır.

TMTV'nin farklı ölçüm metotları ile ölçölüp karşılaştırma yapılamamış olması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

5.3 SONUÇ

Sonuç olarak; bu çalışma ile total metabolik tümör volümünün hastaların progresyonsuz sağkalımını öngörmeye önemli bir gösterge olabileceği ancak bu hesaplama için kullanılacak yazılımlar ve yöntemlerin geliştirilmesi gerektiği gösterilmiştir. Bu konuda ortak bir görüşe varılabilmesi için prospektif iyi planlanmış çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin [Internet] 2018 [cited 2021 Feb 3];68(1):7–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29313949/>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin [Internet] 2018 [cited 2020 Dec 16];68(6):394–424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
3. Sağlam A, Esin E, Hayran M, Boyraz B, Üner A. Distribution of lymphomas in Turkey: Data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. Turkish J Med Sci [Internet] 2018 [cited 2020 Dec 15];48(5):1013–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30384569/>
4. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Ann Oncol [Internet] 1998 [cited 2020 Dec 15];9(7):717–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9739436/>
5. Chiu BCH, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. Cancer Treat Res [Internet] 2015 [cited 2020 Dec 16];165. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655604/>
6. Shipp M. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med [Internet] 1993 [cited 2020 Dec 16];329(14):987–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141877/>
7. Meignan M, Cottreau AS, Versari A, et al. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: A pooled analysis of three multicenter studies [Internet]. In: Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2016 [cited

- 2021 Jan 22]. p. 3618–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27551111/>
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. 2008.
 9. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. 2010;
 10. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood [Internet] 2006 [cited 2021 Jan 12];107(1):265–76. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/107/1/265/1279819/zh800106000265.pdf>
 11. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 12];105(11):1684–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22045184/>
 12. Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: Epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities [Internet]. Blood. 2011 [cited 2020 Dec 16];117(6):1792–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20959600/>
 13. Gibson TM, Morton LM, Shiels MS, Clarke CA, Engels EA. Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: A population-based study. AIDS [Internet] 2014 [cited 2020 Dec 16];28(15):2313–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25111081/>
 14. De Paepe P, Achten R, Verhoef G, et al. Large cleaved and immunoblastic lymphoma may represent two distinct clinicopathologic entities within the group of diffuse large B-cell lymphomas [Internet]. J. Clin. Oncol. 2005 [cited 2021 Jan 27];23(28):7060–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129841/>

15. Lopez A, Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther* [Internet] 2018 [cited 2021 Mar 26];Volume 8:63–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360094/>
16. C H Ottensmeier 1 FKS. Isotype switch variants reveal clonally related subpopulations in diffuse large B-cell lymphoma - PubMed. *Blood* [Internet] 2000 [cited 2021 Jan 27];96(7):2550–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001910/>
17. Slack GW, Steidl C, Sehn LH, Gascoyne RD. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: A population-based study from British Columbia. *Br J Haematol* [Internet] 2014 [cited 2021 Jan 27];167(5):608–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135752/>
18. Katzenberger T, Lohr A, Schwarz S, et al. Genetic analysis of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphomas suggests an origin from a somatically mutated CD5+ progenitor B cell. *Blood* [Internet] 2003 [cited 2021 Jan 27];101(2):699–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393524/>
19. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
20. Hui D, Proctor B, Donaldson J, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* [Internet] 2010 [cited 2021 Feb 25];51(9):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20795790/>
21. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* [Internet] 1998 [cited 2021 Feb 25];16(8):2780–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704731/>
22. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project - PubMed. *Blood* [Internet] 1997

- [cited 2021 Feb 25];89(11):3909–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9166827/>
23. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* [Internet] 2011 [cited 2021 Feb 25];29(11):1452–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21383296/>
24. Ribrag V, Bibeau F, El Weshi A, et al. Primary breast lymphoma: A report of 20 cases. *Br J Haematol* [Internet] 2001 [cited 2021 Feb 25];115(2):253–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11703318/>
25. Page RD, Romaguera JE, Osborne B, et al. Primary hepatic lymphoma: Favorable outcome after combination chemotherapy. *Cancer* [Internet] 2001 [cited 2021 Feb 25];92(8):2023–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11596015/>
26. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: A European multicenter study. *J Clin Oncol* [Internet] 2001 [cited 2021 Feb 25];19(16):3602–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11504742/>
27. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J. Large bowel lymphoma: An analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients. *J Surg Oncol* [Internet] 2002 [cited 2021 Feb 25];80(2):111–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12173380/>
28. Grigg AP, Connors JM. Primary adrenal lymphoma [Internet]. *Clin. Lymphoma*. 2003 [cited 2021 Feb 25];4(3):154–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14715097/>
29. Dursun P, Gultekin M, Bozdog G, et al. Primary cervical lymphoma: Report of two cases and review of the literature [Internet]. *Gynecol. Oncol*. 2005 [cited 2021 Feb 25];98(3):484–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15992915/>
30. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: What has changed over the past 10 years? *Br J Haematol*

- [Internet] 2007 [cited 2021 Feb 25];136(4):521–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17156403/>
31. Laskar S, Bahl G, Muckaden MA, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the tonsil: Is a higher radiotherapy dose required? Cancer [Internet] 2007 [cited 2021 Feb 25];110(4):816–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582622/>
 32. Kuo CC, Li WY, Huang CC, Lin WC, Chen YM. Primary renal lymphoma. Br J Haematol [Internet] 2009 [cited 2021 Feb 25];144(5):628. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19006569/>
 33. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Am J Hematol [Internet] 2014 [cited 2021 Feb 25];89(3):310–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24273125/>
 34. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas - PubMed [Internet]. [cited 2021 Feb 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/902260/>
 35. J A Moormeier, S F Williams HMG. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. Semin Oncol [Internet] 1990 [cited 2021 Feb 25];17(1):43–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2406917/>
 36. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol [Internet] 1989 [cited 2021 Jan 21];7(11):1630–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2809679/>
 37. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Causes Control [Internet] 2019 [cited 2020 Dec 16];30(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895415/>

38. Kallam A, Armitage JO, Chen B, Vose JM, Bhatt VR. Center Effect and Socioeconomic Determinants of Overall Survival (OS) of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood* 2016;128(22):5949–5949.
39. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: A UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol* [Internet] 2015 [cited 2021 Jan 18];39(6):1103–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782115001794>
40. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* [Internet] 2006 [cited 2021 Jan 21];7(5):379–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648042/>
41. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* [Internet] 2008 [cited 2021 Feb 7];9(2):105–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226581/>
42. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* [Internet] 2007 [cited 2021 Feb 7];109(5):1857–61. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/109/5/1857/1478727/zh800507001857.pdf>
43. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [Internet] 2010 [cited 2021 Feb 7];28(14):2373–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385988/>

44. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* [Internet] 2014 [cited 2021 Feb 25];123(6):837–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24264230/>
45. Alizadeh AA, Elsen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* [Internet] 2000 [cited 2021 Feb 3];403(6769):503–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10676951/>
46. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet] 2002 [cited 2021 Feb 7];346(25):1937–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12075054/>
47. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et al. Prediction of Survival in Diffuse Large-B-Cell Lymphoma Based on the Expression of Six Genes. *N Engl J Med* [Internet] 2004 [cited 2021 Feb 7];350(18):1828–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15115829/>
48. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* [Internet] 2004 [cited 2021 Feb 7];103(1):275–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14504078/>
49. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* [Internet] 2009 [cited 2021 Jan 20];114(17):3533–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19704118/>
50. Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* [Internet] 2013 [cited 2021 Jan 20];121(12):2253–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335369/>
51. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with

- rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol [Internet] 2012 [cited 2021 Jan 20];30(28):3452–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851565/>
52. Niitsu N, Okamoto M, Miura I, Hirano M. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. Leukemia [Internet] 2009 [cited 2021 Jan 20];23(4):777–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19151788/>
53. Ohashi A, Kato S, Okamoto A, et al. Reappraisal of Epstein-Barr virus (EBV) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): comparative analysis between EBV-positive and EBV-negative DLBCL with EBV-positive bystander cells. Histopathology [Internet] 2017 [cited 2021 Jan 20];71(1):89–97. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/his.13197>
54. Park S, Lee J, Young HK, et al. The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood [Internet] 2007 [cited 2021 Jan 20];110(3):972–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17400912/>
55. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: A study of 96 patients. Clin Cancer Res [Internet] 2007 [cited 2021 Jan 20];13(17):5124–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17785567/>
56. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification [Internet]. J. Clin. Oncol. 2014 [cited 2021 Jan 20];32(27):3059–67. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.54.8800>
57. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement [Internet]. In: Blood. 2013 [cited 2021 Jan 20]. p. 61–7. Available from:

- <https://ashpublications.org/blood/article/122/1/61/31573/PETCT-staging-of-DLBCL-accurately-identifies-and>
58. Hwang HS, Park CS, Yoon DH, Suh C, Huh J. High concordance of gene expression profiling-correlated immunohistochemistry algorithms in diffuse large b-cell lymphoma, not otherwise specified. *Am J Surg Pathol* [Internet] 2014 [cited 2021 Mar 26];38(8):1046–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24705314/>
 59. Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, et al. Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: Results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial. *Ann Oncol* [Internet] 2017 [cited 2021 Mar 2];28(10):2511–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961838/>
 60. Feugier P, Virion JM, Tilly H, et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: Influence of rituximab. *Ann Oncol* [Internet] 2004 [cited 2021 Mar 2];15(1):129–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679132/>
 61. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet] 2006 [cited 2021 Jan 21];24(19):3121–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754935/>
 62. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet] 2002 [cited 2021 Jan 21];346(4):235–42. Available from: www.nejm.org
 63. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* [Internet] 2005 [cited 2021 Jan 21];23(18):4117–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867204/>
 64. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper 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. *Lancet Oncol* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 21];12(11):1013–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940214/>
65. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet] 2015 [cited 2021 Mar 2];42(2):328–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452219/>
66. Metser U, Even-Sapir E. Increased 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake in Benign, Nonphysiologic Lesions Found on Whole-Body Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT): Accumulated Data From Four Years of Experience With PET/CT [Internet]. *Semin. Nucl. Med.* 2007 [cited 2021 Mar 3];37(3):206–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17418153/>
67. Wechalekar K, Sharma B, Cook GJR. PET/CT in oncology - A major advance. *Clin Radiol* [Internet] 2005 [cited 2021 Mar 3];60(11):1143–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16223611/>
68. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol* [Internet] 2014 [cited 2021 Jan 22];32(27):3048–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25015423/>
69. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis [Internet]. *Br. J. Haematol.* 2015 [cited 2021 Jan 22];170(3):356–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868485/>
70. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of complete remission status at end-of-treatment FDG-PET in R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphoma: Systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* [Internet] 2015 [cited 2021 Jan 22];170(2):185–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25833790/>
71. El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, et al. Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: A review of 124 patients. *Am J Hematol* [Internet] 2015 [cited 2021 Jan

- 22];90(11):975–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201505/>
72. Lodge MA, Chaudhry MA, Wahl RL. Noise considerations for PET quantification using maximum and peak standardized uptake value. *J Nucl Med* [Internet] 2012 [cited 2021 Feb 7];53(7):1041–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22627001/>
73. Ronald Boellaard, Nanda C Krak, Otto S Hoekstra, Adriaan A Lammertsma. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study - PubMed. *J Nucleer Med* [Internet] 2004 [cited 2021 Mar 2];45(9):1519–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15347719/>
74. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors [Internet]. *J. Nucl. Med.* 2009 [cited 2021 Mar 2];50(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403881/>
75. Boellaard R. Methodological aspects of multicenter studies with quantitative PET. *Methods Mol Biol* [Internet] 2011 [cited 2021 Mar 26];727:335–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21331942/>
76. Hatt M, Rest CC Le, Aboagye EO, et al. Reproducibility of 18F-FDG and 3'-deoxy-3'- 18F-fluorothymidine PET tumor volume measurements. *J Nucl Med* [Internet] 2010 [cited 2021 Mar 26];51(9):1368–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20720054/>
77. Cheebsumon P, Yaqub M, Van Velden FHP, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Boellaard R. Impact of [18F]FDG PET imaging parameters on automatic tumour delineation: Need for improved tumour delineation methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet] 2011 [cited 2021 Mar 26];38(12):2136–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21858528/>
78. Roedl JB, Colen RR, Holalkere NS, Fischman AJ, Choi NC, Blake MA. Adenocarcinomas of the esophagus: Response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopathologic and clinical response

- evaluation. *Radiother Oncol* [Internet] 2008 [cited 2021 Mar 29];89(3):278–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18701180/>
79. Man KC, Jeong HS, Sang GP, et al. Metabolic tumor volume of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer. *Clin Cancer Res* [Internet] 2009 [cited 2021 Mar 29];15(18):5861–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19737951/>
80. La TH, Filion EJ, Turnbull BB, et al. Metabolic Tumor Volume Predicts for Recurrence and Death in Head-and-Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet] 2009 [cited 2021 Mar 29];74(5):1335–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289263/>
81. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet] 2012 [cited 2021 Mar 29];19(6):1966–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22124757/>
82. Lee P, Bazan JG, Lavori PW, et al. Metabolic tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated definitively for nonsmall-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* [Internet] 2012 [cited 2021 Mar 29];13(1):52–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21703935/>
83. Chung HH, Kim JW, Han KH, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet] 2011 [cited 2021 Mar 29];120(2):270–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109300/>
84. Liu FY, Chao A, Lai CH, Chou HH, Yen TC. Metabolic tumor volume by 18 F-FDG PET/CT is prognostic for stage IVB endometrial carcinoma [Internet]. In: *Gynecologic Oncology*. *Gynecol Oncol*; 2012 [cited 2021 Mar 29]. p. 566–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22440787/>
85. Byun BH, Kong CB, Park J, et al. Initial metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT can predict the outcome of

- osteosarcoma of the extremities. J Nucl Med [Internet] 2013 [cited 2021 Mar 29];54(10):1725–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23949909/>
86. Hwang SH, Lee JW, Cho HJ, Kim KS, Choi GH, Yun M. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis on Preoperative 18F-FDG PET/CT in Patients with Very Early and Early Hepatocellular Carcinoma. Clin Nucl Med [Internet] 2017 [cited 2021 Mar 29];42(1):34–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775949/>
87. Kim BH, Kim SJ, Kim H, et al. Diagnostic value of metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT added to SUVmax for characterization of thyroid 18F-FDG incidentaloma. Nucl Med Commun [Internet] 2013 [cited 2021 Mar 29];34(9):868–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23797273/>
88. Adams HJA, de Klerk JMH, Fijnheer R, et al. Prognostic superiority of the National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index over pretreatment whole-body volumetric-metabolic FDG-PET/CT metrics in diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Haematol [Internet] 2015 [cited 2021 Jan 22];94(6):532–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311082/>
89. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet] 2016 [cited 2021 Jan 22];43(7):1209–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26902371/>
90. Chang CC, Cho SF, Chuang YW, et al. Prognostic significance of total metabolic tumor volume on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-containing chemotherapy. Oncotarget [Internet] 2017 [cited 2021 Jan 22];8(59):99587–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29245926/>
91. Cottreau, Becker S, Broussais F, et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL)+. Ann Oncol

- [Internet] 2016 [cited 2021 Jan 22];27(4):719–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787236/>
92. Kanoun S, Tal I, Berriolo-Riedinger A, et al. Influence of software tool and methodological aspects of total metabolic tumor volume calculation on baseline [18F] FDG PET to predict survival in Hodgkin lymphoma. PLoS One [Internet] 2015 [cited 2021 Jan 22];10(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26473950/>
93. Cottreau AS, Versari A, Loft A, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial [Internet]. In: Blood. American Society of Hematology; 2018 [cited 2021 Jan 22]. p. 1456–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437590/>
94. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. Semin. Nucl. Med. 2018;48(1).
95. Ilyas H, Mikhaeel NG, Dunn JT, et al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet] 2018 [cited 2021 Mar 24];45(7):1142–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29460024/>
96. Moskowitz CH, Schöder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol [Internet] 2010 [cited 2021 Mar 29];28(11):1896–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20212248/>
97. Belhassen S, Zaidi H. A novel fuzzy C-means algorithm for unsupervised heterogeneous tumor quantification in PET. Med Phys [Internet] 2010 [cited 2021 Mar 26];37(3):1309–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20384268/>
98. Chiti A, Kirienko M, Grégoire V. Clinical use of PET-CT data for radiotherapy planning: What are we looking for? [Internet]. Radiother. Oncol. 2010 [cited 2021 Mar 26];96(3):277–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727607/>

99. Martín-Saladich Q, Reynés-Llompart G, Sabaté-Llobera A, Palomar-Muñoz A, Domingo-Domènech E, Cortés-Romera M. Comparison of different automatic methods for the delineation of the total metabolic tumor volume in I-II stage Hodgkin Lymphoma. *Sci Rep* [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 19];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724136/>
100. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? [Internet]. *Nucl. Med. Mol. Imaging* (2010). 2018 [cited 2021 Mar 29];52(1):5–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391907/>
101. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, et al. Lifex: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res* [Internet] 2018 [cited 2021 Mar 2];78(16):4786–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959149/>
102. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol* [Internet] 2009 [cited 2021 Mar 14];21(7):1486–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920060/>
103. Hyun SH, Ahn HK, Kim H, et al. Volume-based assessment by 18F-FDG PET/CT predicts survival in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet] 2014 [cited 2021 Mar 14];41(1):50–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23948859/>
104. Park GC, Kim JS, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT in advanced-stage squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Oncol* [Internet] 2013 [cited 2021 Mar 14];24(1):208–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23002280/>
105. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet] 2014

- [cited 2021 Feb 25];41(11):2017–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902639/>
106. Vercellino L, Cottreau AS, Casasnovas O, et al. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood* [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 14];135(16):1396–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978225/>
107. Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol* [Internet] 2012 [cited 2021 Mar 14];91(5):697–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071570/>
108. seer website. 2554 [cited 2020 Dec 16];Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/results_merged/sect_19_nhl.pdf
109. Hong J, Yoon HH, Ahn HK, et al. Prognostic role of serum lactate dehydrogenase beyond initial diagnosis: A retrospective analysis of patients with diffuse large B cell lymphoma. *Acta Haematol* [Internet] 2013 [cited 2021 Mar 24];130(4):305–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24008775/>
110. Wei Y, Wei X, Huang W, et al. Albumin improves stratification in the low IPI risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol* [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 20];111(5):681–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31993938/>
111. Kang J, Yoon S, Suh C. Relevance of prognostic index with β 2-microglobulin for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood Res* [Internet] 2017 [cited 2021 Mar 20];52(4):276–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333404/>
112. Casasnovas O, Cottreau A, Kanoun S, Oberic L, Thieblemont C. Baseline total metabolic volume (TMTV0) predicts the outcome of patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) enrolled in the LNH07-3b LYSA trial | Cochrane Library. *Hematol Oncol* [Internet] 2015 [cited 2021 Mar 3];33:144–5. Available from:

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01131553/full?cookiesEnabled>

113. Gallicchio R, Mansueto G, Simeon V, et al. F-18 FDG PET/CT quantization parameters as predictors of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* [Internet] 2014 [cited 2021 Mar 19];92(5):382–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ejh.12268>
114. Song MK, Yang DH, Lee GW, et al. High total metabolic tumor volume in PET/CT predicts worse prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients with bone marrow involvement in rituximab era. *Leuk Res* [Internet] 2016 [cited 2021 Mar 24];42:1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851438/>
115. Tutino F, Puccini G, Linguanti F. Baseline metabolic tumor volume calculation using different SUV thresholding methods in Hodgkin lymphoma patients: interobserver agreement and reproducibility across software platforms. *Nucl Med Commun* 2021;42(3):284–91.
116. Guezennec C, Robin P, Orlhac F, et al. Prognostic value of textural indices extracted from pretherapeutic 18-F FDG-PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* [Internet] 2019 [cited 2021 Mar 19];41(2):495–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30549149/>
117. Brown PJ, Zhong J, Frood R, et al. Prediction of outcome in anal squamous cell carcinoma using radiomic feature analysis of pre-treatment FDG PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet] 2019 [cited 2021 Mar 19];46(13):2790–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482428/>
118. Gao J, Huang X, Meng H, et al. Performance of Multiparametric Functional Imaging and Texture Analysis in Predicting Synchronous Metastatic Disease in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients by Hybrid PET/MR: Initial Experience. *Front Oncol* [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 19];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158690/>

119. Cottureau AS, Lanic H, Mareschal S, et al. Molecular profile and FDG-PET/CT Total metabolic tumor volume improve risk classification at diagnosis for patients with diffuse large B-Cell lymphoma. Clin Cancer Res [Internet] 2016 [cited 2021 Mar 27];22(15):3801–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936916/>
120. Oh MY, Oh SB, Seoung HG, et al. Clinical significance of standardized uptake value and maximum tumor diameter in patients with primary extranodal diffuse large B cell lymphoma. Korean J Hematol [Internet] 2012 [cited 2021 Mar 20];47(3):207–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23071476/>



S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 22.07.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarında Tedavi Öncesi PET-CT'de Metabolik Tümör Volüm Değerlendirmesinin Prognoz Açısından Önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Erman ÖZTÜRK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç hastalıkları ve Hematoloji uzmanı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Retrospektif	☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0468	Tarih: 22.07.2020			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan uygun olmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Komisyonu tarafından izin verilmesi gerekmektedir.				

Dr. Sadık ÖNER

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 22.07.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarında Tedavi Öncesi PET-CT'de Metabolik Tümör Volüm Değerlendirmesinin Prognoz Açısından Önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulama Kuralları ve Etik Kurul Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Şükrü Sadık ÖNER