



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
OLGULARINDA TÜMÖR METABOLİK
AKTİVİTESİ (PET/BT-SUV_{max}) VE Kİ-67
PROLİFERASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ OLASI
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal HEYBELİ

Antalya, 2018



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DIFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
OLGULARINDA TÜMÖR METABOLİK
AKTİVİTESİ (PET/BT-SUV_{max}) VE Kİ-67
PROLİFERASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ OLASI
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal HEYBELİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Levent ÜNDAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Levent ÜNDAR'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ender TERZİOĞLU ve diğer öğretim üyelerine, tez çalışmalarım süresince yardımını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ozan SALİM'e teşekkürü bir borç bilirim.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları'nda eğitim gördüğüm süre boyunca bana destek veren ve yol gösteren, mesleki bakış açımın gelişmesini sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK ve diğer öğretim üyelerine, Ege Üniversitesi'nde ve Akdeniz Üniversitesi'nde çalışırken birbirimizden çok şey öğrendiğimiz, nöbetleri ve tüm zorlukları katlanılabilir hale getiren birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez verilerimin toplanmasında yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Bahar AKKAYA'ya ve Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Funda AYDIN'a, istatistiksel analizde emeği olan Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi öğretim üyesi Doç. Dr. Tayfur TOPTAŞ'a, hematoloji uzmanı Doç. Dr. Turgay ULAŞ'a, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum üzerimizde çok emeği olan tüm uzman abi ve ablalarıma, ayrıca asistanlık eğitimim boyunca bana destek olan tüm aileme ve dostlarıma teşekkür ederim.

Hayatım ve eğitimim boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim en büyük hazinem canım annem ve babama, her zaman yanımda olup bana güç veren ve iyiki var dediğim, canım kardeşime, varlığıyla beni değiştiren geliştiren, birlikte büyüdüğüm, her yeni güne pozitif başlamama sebep olan, neşe kaynağım, yarınım, diğer yarım, huzurum, tüm zorluklara göğüs germeme yardımcı olan canım oğlum Selim Kerem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	3
2.1.1. Tanım-Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.1.4. Patogenez	11
2.1.5. Tanısal Yaklaşım ve Klinik Özellikler	13
2.1.6. Laboratuvar	17
2.1.7. Prognostik Faktörler	18
2.1.7.1. Standart IPI	19
2.1.7.2. Yaş düzeltilmiş IPI	21
2.1.7.3. Evre düzeltilmiş IPI	22
2.1.7.4. Rituksimab Sonrası Revize Edilmiş IPI	22
2.1.7.5. Diğer Prognostik Faktörler	24
2.1.8. Morfolojik, İmmunfenotipik ve Genetik Özellikler	25
2.1.8.1. Morfolojik Özellikler	25
2.1.8.2. İmmünfenotipik özellikler	25
2.1.8.3. Genetik özellikler	26
2.1.9. Kİ-67 Proliferasyon İndeksi	26
2.1.10. Görüntüleme Yöntemleri	28
2.1.10.1. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri	28
2.1.10.2. Nükleer Tıp görüntüleme modaliteleri	29
2.1.10.3. Galyum-67 sintigrafisi	29
2.1.10.4. Talyum-201 ve Tc-99m-Sestamibi Sintigrafisi	30
2.1.11. PET/BT ve Evreleme	30
2.1.11.1. PET/BT	30
2.1.11.2. Evreleme	34
2.1.12. Tedavi	35
2.1.13. Tedavi yanıt değerlendirmesi ve Takip	37

3. MATERYAL VE METOD	41
3.1. Çalışmanın Tasarımı	41
3.2. Etik Kurul Onayı	41
3.3. Hasta Gruplarının Belirlenmesi	41
3.4. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	50
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	53
9. KAYNAKLAR	54
10. EKLER	71
Ek-1. Etik Kurul Onayı	71

KISALTMALAR DİZİNİ

aa-IPI	Yaş düzeltilmiş International Prognostic Index
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BL	Burkitt Lenfoma
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CHOP	Siklofosfamid, Doksorubisin (hidroksirubisin), Vinkristin, Prednison
CRP	C-reaktif protein
CT/ BT	Bilgisayarlı Tomografi
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
E-IPI	Evre düzeltilmiş International Prognostic Index
EBV	Ebstein Barr Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FL	Foliküler Lenfoma
FDG PET	Flor-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
Ga-67	Galyum-67
HCV	Hepatit C Virüs
HHV 8	Human Herpesvirus 8
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HL	Hodgkin Lenfoma
HTLV	Human T Lymphotropic Virus
IPI	International Prognostic Index

KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KT	Kemoterapi
LDH	Laktat dehidrogenaz
MIBI	Tc-99m-Sestamibi
MR	Manyetik Rezonans
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
NK	Natural Killer
OS	Genel Sağkalım (Overall survival)
PFS	Progresyonsuz Sağkalım (Progression free survival)
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/CT	Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
R-CHOP	Ritüksimab-Siklofosamid, Doksorubisin (hidroksirubisin), Vinkristin, Prednison
R-IPI	Revize International Prognostic Index
RA	Romatoid Artrit
REAL	Revised European Lymphoma Study Group
RT	Radyoterapi
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SSS	Santral Sinir Sistemi
SUVmax	Maximum Standart Uptake Değeri
TI-201	Talyum-201
TLG	Total Lezyon Glikolizisi
TMTV	Total Metabolik Tümör Volüm
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ**Sayfa****Tablo**

2.1.	Lenfoma sınıflamasında kullanılan sistemler	4
2.2.	WHO 2008 Sınıflaması	5
2.3.	Biyolojik davranışlarına göre NHL	6
2.4.	Türkiye Lenfoma Verileri	7
2.5.	NHL gelişiminde risk arttıran etken ve hastalıklar	11
2.6.	NHL için Ann-Arbor evrelemesi	15
2.7.	Non Hodgkin lenfomada prognostik önemi olan etkenler	19
2.8.	ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans durumu	20
2.9.	IPI puanlamasında kullanılan parametreler	20
2.10.	Standart IPI'ye göre NHL hastalarının risk durumları	21
2.11.	Yaş düzeltilmiş IPI (aa-IPI) (60 yaş ve altı hastalar)	22
2.12.	Yaş düzeltilmiş IPI'ye göre ≤ 60 yaş NHL hastalarının risk durumları	22
2.13.	Yaş düzeltilmiş IPI'ye göre >60 yaş NHL hastalarının risk durumları	22
2.14.	R-IPI skoruna göre NHL hastalarının risk durumları	24
2.15.	Kılavuzlar önderliğinde lenfomada PET/BT kullanım endikasyonları	33
2.16.	Lenfomalarda histopatolojik subtiplere göre PET duyarlılığı	34
2.17.	Lugano revize yanıt kriterleri	38
4.1.	Hasta özellikleri	43
4.2.	Tanı anındaki PET/BT değişkenleri	44
4.3.	Tanı anındaki hasta özelliklerinin genel sağkalım üzerine etkisi	44
4.4.	Çok değişkenli analiz (Cox Proportional Hazard Model)	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
2.1. Non Hodgkin lenfomaların hücresel temeli	3
4.1. TMTV değerine göre genel sağkalım oranı	46
4.2. SUVmax değerine göre genel sağkalım oranı	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Lenfoma; tüm kanserlerin % 3'ünü oluşturmakla birlikte, Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), tüm hematolojik kanserler arasında birinci sırada yer almaktadır. Diffüz büyük B hücreli lenfomalar (DBBHL) B hücre fenotipine sahip, erişkin NHL'larının en sık görülen alt tipidir; yaklaşık 1/3 oranında görülür (1). DBBHL'lar; agresif gidişli, tedavi edilmediği zaman ölüme neden olabilen; klinik, morfolojik, immunfenotipik ve sitogenetik olarak heterojen özellikte lenfomalardır. Bu heterojeniteden dolayı DBBHL'lar kendi içerisinde değişken klinik gidiş ve sağkalıma sahiptirler. DBBHL'larda prognoza etkili olabilecek fenotipik, klinik, immunohistokimyasal ve sitogenetik farklılıkların saptanması son yıllarda önem kazanmış araştırma konularındandır.

DBBHL'da yaş, cinsiyet, B semptomlarının varlığı, nodal ve ektranodal tutulum alanları, klinik evre ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi gibi klinik parametreler sıklıkla araştırma konusu olmuştur. Bu değişkenler birbirinden bağımsız olarak sağkalımı etkileyebildiği gibi, birkaç parametrenin değerlendirilmesi ile hesaplanan IPI skoru da prognoz üzerinde önemli etkiye sahiptir. DBBHL' da prognozun öngörülmesinde en sık kullanılan 1993' te tanımlanan; Uluslararası Prognoz Skalası '*International Prognostic Index (IPI)*' dir (2-5). Klinik olarak IPI veya Revize IPI (R-IPI) skora sistemi prognozu belirlemek için kullanılmakla birlikte, histopatolojik değerlendirmede proliferasyon indeksi dışında net bir parametre kullanılmamaktadır. Ancak; DBBHL'larda her zaman bu klinik parametreler ve IPI skoru prognozu belirlemede yeterli olamamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile IPI'den bağımsız bazı prognostik faktörler ortaya konmuştur. Çeşitli immünohistokimyasal belirteçler ve moleküler teknikler kullanılarak DBBHL'ları alt gruplara ayırmak ve bunların prognozla ilişkilerini ortaya koymak için çok sayıda araştırma yapılmaktadır.

DBBHL tanılı olguların evrelendirilmesinde en yararlı yöntem olarak ise Flor-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

(FDG PET/BT) kabul edilmektedir. F-18 FDG akümülasyonunun yoğunluğu standardize “uptake” değeri SUV olarak ölçülebilmektedir (6,7). Tedavi esnasında veya bitiminde hastalığın tedaviye verdiği yanıtı tespit etmede, tedavi sonrası rezidü kitlelerdeki canlı tümör odaklarının ortaya konmasında, tümörün biyolojik agresifliğinin ve prognoz tahmin edilmesinde de metabolik natürü nedeniyle FDG-PET/BT, diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha duyarlı bulunmuştur (8). Biz geriye dönük olarak yapılan bu araştırmada yeni tanı almış olan DBBHL olgularında klinik, patolojik, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerindeki çeşitli parametrelere bakmayı ve bunların prognoza etkisi olup olmadığına bakmayı planladık.

1.2. Amaç

Bu çalışma yeni tanı alan ve henüz tedavi uygulanmamış DBBHL’lı olgularda IPI skoru parametreleriyle, F-18 FDG PET/BT görüntülemeye ölçülen SUVmax değeri, total metabolik tümör volüm ölçümü ve ilgili dokudan alınan biyopsi patolojisinde incelenen KI-67 proliferasyon indeksleri arasındaki olası ilişkiyi ve bu parametrelerin hastalık sağkalımını öngörmedeki gücünü ölçmeyi amaçlamaktadır.

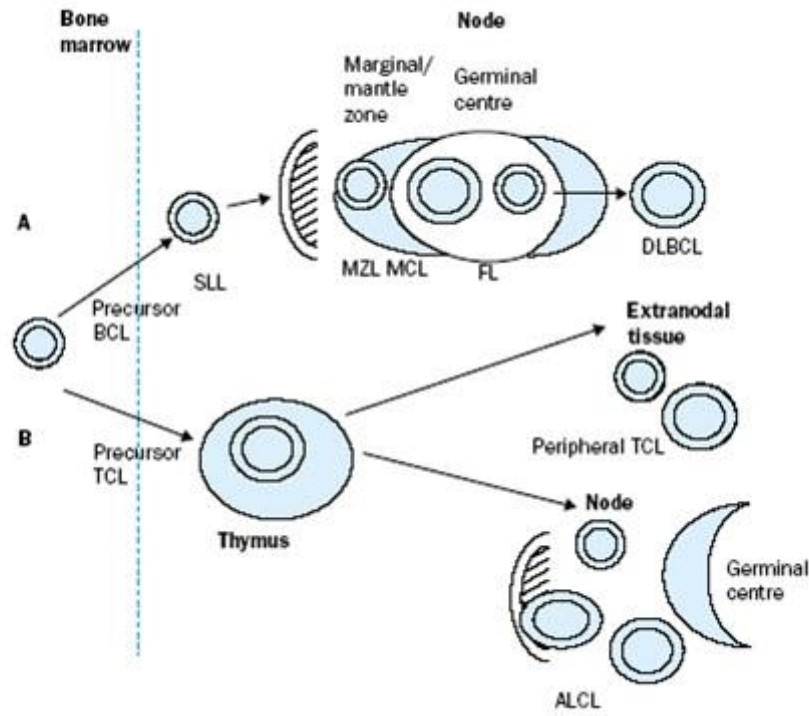
Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde takipli 1 Ocak 2007 ile 15 Haziran 2017 tarihleri arasındaki tüm erişkin DBBHL olgularının verileri incelenerek veriler arasındaki olası ilişkiyi göstermeyi ve sağkalıma etkili olup olmadığını bulmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

2.1.1. Tanım-Tarihçe

Hematopoietik kök hücrelerden lenfositlerin gelişimi esnasında herhangi bir aşamada oluşan duraksama ve klonal proliferasyon sonucu lenfoid maliniteler meydana gelir. Lenfoma, kazanılmış immün sistemin elemanları olan B lenfositler, T lenfositler ve nadiren de Natural Killer hücrelerin oluşturduğu heterojen bir grup malinitedir (9).



Şekil 2.1. Non Hodgkin lenfomaların hücresel temeli. A:B hücreli B:T hücreli SLL: Küçük lenfositik lenfoma MZL: Marjinal zon lenfoma MCL: Mantle hücreli lenfoma FL: Folliküler lenfoma BCL: B hücreli lenfoma TCL: T hücreli lenfoma ALCL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma DLBCL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Bugün lenfoma olarak adlandırdığımız hastalığı Thomas Hodgkin 1832 yılında lenfadenopatili bir hastada ilk kez tanımlamıştır (10). Lenfoma; temel olarak Hodgkin Lenfoma ve Non- Hodgkin Lenfoma olarak ikiye ayrılır.

Lenfoma genel olarak lenf nodu kaynaklıdır, ancak vücutta lenfatik doku içeren herhangi bir organdan da kaynaklanabilir. Lenfoma, bugüne kadar sınıflaması en sık değişen malinedir.

Tablo 2.1. Lenfoma sınıflamasında kullanılan sistemler

Rappaport (1966)
Lukes – Collins (1974)
Kiel (1974)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (1976)
Working Formulation for Clinical Usage (1982)
REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika Lenfoma Sınıflaması) (1994)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (2001)
Revize WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (2008)

Lenfoma için günümüze kadar birçok sınıflama yapılmıştır (Tablo 2.1). 1966 yılında Rapaport hücrelerin morfolojik yapıları ve infiltrasyon paternlerine göre ilk kez sınıflandırmıştır (11). 1974 yılında Lukes/Collins tarafından sınıflandırma yapılmıştır, 1982 yılında Working Formulation sınıflandırmasında benzer klinik özellik gösteren ve benzer şekilde tedavi edilebilen lenfoma grupları oluşturulmuştur (12). 1994 yılında yapılan REAL (Revised European Lymphoma Study Group) sınıflandırmasında ise hücrelerin kökenleri, hastalığın klinik özellikleri ve hastalığın tutulum yerleri dikkate alınarak oluşturulmuştur ve uzun yıllar kullanılan bir sınıflandırma olmuştur (13). 2001 yılında yapılan WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması en çok adından söz edilen sınıflandırma olmuştur ve "International Agency for Research on Cancer" tarafından basılan "Pathology and Genetics" serisinde yayınlanmıştır (14). WHO sınıflandırması 2008 yılında revize edilmiş ve dünyada hematopatoloji ve klinik onkoloji konusunda deneyimli uzmanların morfolojik, klinik, immunolojik ve genetik verileri dikkate alarak oluşturdukları anlaşma sonucu ortaya koydukları son sınıflandırmadır (15). 2008'de revize edilen lenfoma WHO sınıflandırması Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. WHO 2008 SINIFLAMASI

B hücreli	T/NK hücreli	Hodgkin hastalığı
Prekürsör B hücreli neoplazmlar	T lenfoblastik lösemi/ lenfoma	Klasik Hodgkin hastalığı
B lenfoblastik lösemi/ lenfoma (tekrarlayan genetik anomalilerle ilişkili)	Olgun T hücre neoplazmları	Nodüler sklerozan Hodgkin hastalığı Lenfositten zengin Hodgkin hastalığı
Olgun B hücre neoplazmları	T hücreli prolenfositik lösemi	Mikst hücreli Hodgkin hastalığı
KLL/SLL	T hücreli granüler lenfositik lösemi	Lenfositten yoksun Hodgkin hastalığı
B prolenfositik lösemi	Kronik NK hücreli lenfoproliferatif hastalık	
Tüylü hücreli lösemi	Agresif NK hücreli lösemi	
Splenik marjinal zon lenfoma	EBV(+) çocukluk çağı T lenfoproliferatif hastalıkları	
Lenfoplazmasitik lenfoma	Hidroa vaksiniform benzeri lenfoma	
Ağır zincir hastalıkları	Erişkin T hücreli lösemi/ lenfoma	
Plazma hücreli miyelom	Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip	
Kemiğin soliter plazmasitomu	Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma	
Kemik dışı plazmasitom	Hepatosplenik T hücreli lenfoma	
Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT tipi)	Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma	
Nodal marjinal zon lenfoma	Mikozis fungoides	
Foliküler lenfoma	Sezary sendromu	
Deri kütanöz folikül merkezli lenfoma	Deri kütanöz CD30(+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar	
Mantle hücreli lenfoma	Deri kütanöz gamma/delta T hücreli lenfoma	
DBBHL, başka türlü sınıflandırılmayan	Periferik T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan	
T hücre/histiyositten zengin B hücreli lenfoma	Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma	
Primer MSS DBBHL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK pozitif)	
Bacak tipi deri kütanöz DBBHL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK negatif)	

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılı sınıflamasına göre NHL'lar B hücreli ve T/NK hücreli olmak üzere iki ana başlık altında incelenmiştir. B hücreli ve T/NK hücreli malin lenfomalar 'öncül (prekürsör)' ve 'olgun' olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması içerdiği birçok alt grup nedeni ile oldukça karışık bir sınıflama olup bu haliyle klinikte kullanımı güçlük

yaratmaktadır. Bu nedenle özellikle NHL'lar günlük uygulamada klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarına göre 'agresif (hızlı seyirli)' ve 'indolent (yavaş seyirli)' olmak üzere iki gruba ayrılarak takip edilmektedir.

İndolent lenfomalar genellikle ileri yaşlarda görülmekle birlikte tanıda olguların çoğu ileri evredir. Kemik iliği tutulumu sık görülmektedir. Yavaş büyüme hızına sahiptir ve büyük hücreli lenfomaya progrese olabilirler. Agresif lenfomalar her yaş grubunda görülebilir ve tanıda hastalığın evresi değişkenlik gösterebilir. Yüksek çoğalma hızı gösterirler ve tedavi edilmedikleri takdirde sağkalım düşüktür. Biyolojik davranışlarına göre NHL grupları Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Biyolojik davranışlarına göre NHL

1) İndolent Marjinal zon lenfoma ➤ MALT ➤ Splenik marjinal zon lenfoma ➤ Nodal marjinal zon lenfoma Foliküler lenfoma B hücreli kronik lenfositler lösemi/ küçük lenfositik lenfoma Lenfoplazmositik lenfoma/ immünoisitoma
2) Agresif Diffüz büyük hücreli lenfoma Mantle hücreli lenfoma (subtipleri indolent veya agresif klinik davranış sergileyebilir) Burkitt lenfoma Prekürsör B hücreli lösemi/lenfoma Anaplastik büyük hücreli lenfoma

NHL'nın histopatolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre de değişkenlik göstermekte olup tüm dünyada en sık görülen histolojik tip DBBHL'dır (16). DBBHL normal lenfositin iki katından büyük, normal makrofaj

boyutuna eşit veya daha büyük neoplastik B hücrelerinin diffüz proliferasyonudur (17-19).

Büyük hücreli lenfomaların %50-60'ı B hücrelerinden gelişirken, %5-15'i T hücrelerinden gelişir. Geri kalanında ise T ya da B hücre belirleyicisi içermez ve "Null lenfoma" olarak adlandırılır (20). Yapılan gen çalışmalarında Null lenfomaların çoğunun B hücre özelliğinde olduğu gösterilmiştir (21).

DBBHL, doğrudan kendi histolojisi ile primer olarak karşımıza çıkabildiği gibi önceden mevcut olan düşük dereceli periferik B-hücreli bir lenfomadan dönüşüm göstererek de oluşabilir (17,22,23).

2.1.2. Epidemiyoloji

DBBHL heterojen bir gruptur, tedavi edilmediği taktirde agresif seyirli bir lenfoma türüdür (24). Tüm NHL'ların yaklaşık olarak 1/3'ünü, agresif seyirli lenfomaların da büyük bölümünü (%80) oluşturarak en sık görülen alt tipidir (25). Batı ülkelerinde erişkin NHL'ın %30-40'ını oluşturur. Japonya'da yapılan bir yayına göre 3194 lenfomalı hastanın yaklaşık %33,3'ünü oluşturur. Gelişmekte olan ülkelere ve Asya toplumlarında daha yüksek görülme oranları bildirilmiştir (14,26,27). DBBHL'ların ABD'de yıllık insidansı ise 25000 'dir (24). Türkiye'de de en sık görülen lenfoma türü ise DBBHL'dır. Türkiye lenfoma verileri Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Türkiye Lenfoma Verileri (28)

Lenfoma Alt Tipi	%
Diffüz büyük B hücreli	30,1
KLL/SLL	10,4
Foliküler	5,6
Mantle hücreli	3,2
Burkitt	3,1
Plazma hücreli neoplaziler	3,0
MALT lenfoma	2,9
Anaplastik büyük hücreli	2,9

T lenfoblastik lenfoma	2,3
Mikozis fungoides	1,2
Hodgkin lenfoma	20,9

KLL: kronik lenfositik lösemi **MALT:** mukoza ile ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lymphoid tissue) **SLL:** küçük lenfositik lenfoma

DBBHL'lar tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber daha sıklıkla erişkinlerde ve özellikle 7. Dekatta daha sık izlenmektedirler (157). İnsidansı yaşla birlikte artış gösterir. Ortalama görülme yaşı 64'tür (29). Erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülür (14,27).

2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

DBBHL'ların etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. DBBHL sıklıkla primer olarak gelişmekle birlikte de-novo olarak da gelişmektedir (30). Daha az agresif ve daha düşük dereceli lenfomalar olan foliküler lenfoma, kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma veya marginal zon lenfoma gibi lenfomalardan progresyon ya da transformasyon ile de karşımıza çıkabilmektedir (29,30).

Bazı DBBHL olgularında otoimmün hastalık ve immün yetmezlik bulunur. Ekstranodal olguların bazılarında lokal kronik inflamasyon, yumuşak doku ve kemiğin süpüratif inflamasyonu, radyasyon etkisi, postmastektomi lenfödem, metal protezler ve uzun süren piyotoraks gibi öncül lezyonlar bildirilmiştir. Altta yatan bir immün defekt risk faktörüdür (14,23).

DBBHL olgularının çoğunda herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır. Bununla birlikte; Ataksi-telenjiyektazi sendromu, Bruton tipi agamaglobulinemi, Ciddi kombine immünyetmezlik hastalığı, Wiskott-Aldrich Sendromu, Duncan Sendromu, Chediak-Higashi sendromu gibi herediter immünyetmezlik sendromları; Human immunodeficiency virus (HIV), Epstein-Barr virus (EBV), Helicobacter pilori, Hepatit C virusu (HCV), Human T- Hücreli lösemi virusu (HTLV), and Human Herpes virusu (HHV) gibi enfeksiyonlar; Romatoid artrit, Sjögren sendromu, Sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar; kemoterapötik ajan ve immunsupresan ilaç kullanımı; Herbisid, Vinil klorid ve

organik solventlere maruziyet gibi etyopatogeneizde rol oynayabilecek birçok antite risk faktörleri arasında sayılabilmektedir (31,32).

Etyopatogeneizler arasında sayılan enfeksiyöz ajanlardan özellikle EBV ve HHV-8 ön plana çıkmaktadır. HHV-8 ilişkili multisentrik Castleman hastalığında gelişen DBBHL, yaşlıların EBV pozitif DBBHL ve kronik inflamasyon ilişkili (EBV ilişkili) DBBHL olmak üzere 3 ayrı alttipi WHO 2008 sınıflamasında ayrı tanımlanan antiteler olarak önem kazanmıştır (30,33,34).

NHL için en önemli predispozan faktör immünsüpresyondur. EBV'nin yüksek prevalansı, sitokin üretimi ve immünregülasyonda defekt, anormal immünglobulin üretimini sağlayan genetik defektler ve T hücre reseptör gen defektleri bu artmış riskle ilişkili konağa ait faktörlerdir. İmmün yetmezlikle ilişkili lenfomaların büyük çoğunluğu büyük B hücre histolojisine sahip ve ektranodal yerleşimlidir. Bu vakalar özellikle gastrointestinal trakt ve santral sinir sistemi yerleşimli olup, agresif seyirlidir ve EBV ile ilişkilidir (35).

Konjenital immün yetmezlikler içinde baskın olarak NHL'nın da bulunduğu bir grup malignansi riskini %12-25 oranında artırır. Ataksi-telenjiyektazi hastalarında DBBHL riski %10 kadar artmıştır. Wiscott-Aldridge sendromlu hastaların %15 kadarı da DBBHL geliştirir ve bunların çoğunluğu primer olarak ektranodal, sıklıkla santral sinir sisteminden kaynaklanan lenfomalardır ve genellikle EBV pozitifdir. Hem subakut kombine immün yetmezlik hem de X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar da sıklıkla EBV pozitif, ektranodal kaynaklı agresif lenfomalarla birliktelik gösterir (35).

NHL ile ilişkisi en çok dokümanite edilmiş otoimmün hastalık Sjögren hastalığıdır. Romatoid artrit, SLE ya da miyozite göre lenfoma gelişme relatif riski 4,5-44 kat daha fazladır (36). Olgu serilerinde ve tek vaka bildirimlerinde özellikle parotis bezinde MALT lenfoma ile güçlü bir ilişki saptansa da, DBBHL riski de artmıştır (37). DBBHL immün yetmezlikli bireylerde, özellikle HIV pozitif hastalarda daha sık görülür (38). Ayrıca artmış vücut kitle indeksi (VKİ) lenfomayı da içine alan çoğu kanser riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (39).

Bazı çalışmalar lenfoma insidansı (özellikle DBBHL) ile ultraviyole ışık arasında zıt bir ilişki bulmuştur (40).

Burkitt lenfoma, posttransplant lenfoma ve HIV ilişkili lenfomaların (immünyetmezlik ilişkili Burkitt lenfoma, primer SSS lenfoma, primer efüzyon lenfoma, DBBHL'nin immunoblastik-plazmasitoid tipi ve oral kavitenin plazmablastik lenfoması) nedeni EBV olabilir (41). EBV, herpes virus familyasına ait bir DNA virusudur. EBV, B lenfositler üzerindeki CD21 antijenine bağlanır (42) ve B lenfositlerin lenfoblastoid hücrelere dönüşmesine neden olur. Endemik Burkitt lenfoma vakalarının %95'inde ve non-endemik Burkitt lenfoma vakalarının %20'inde pozitif bulunur (43). DBBHL ve Folliküler lenfomalı hastalarda HBV pozitifliği belirgin oranda yüksek bulunmuştur. Yine DBBHL vakalarında HCV belirgin oranda yüksek bulunmuştur. Özellikle HCV'nin B hücrelere karşı bir eğilimi vardır. HCV; DBBHL, Marjinal Zone lenfoma ve Lenfoplazmositik lenfoma ile ilişkiliyken Folliküler lenfoma ile ilişkili bulunmamıştır (44,45).

SLE, Sjögren sendromu, Otoimmün tiroid hastalığı ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıklarda lenfoma insidansı artmış olarak bulunmuştur (46,47). Sjögren sendromunda NHL riski 6.5 kat (özellikle DBBHL ve FL) ve SLE'de NHL riski (özellikle DBBHL ve Marjinal Zon lenfoma) 2.7 kat artmıştır (47). Otoimmün hemolitik anemi DBBHL ile ilişkili bulunmuştur. Çöliak ve psöriasis hastalarında T hücre NHL riski artmıştır. Hashimoto tiroiditi artmış tiroid marjinal zon lenfoma riski ile ilişkilidir. Sarkoidoz da inflamatuvar bir hastalıktır ve lenfomaya predispozisyon yaratır. Ancak, DBBHL'a ait spesifik bir kromozomal translokasyon henüz gösterilememiştir. Otoimmün hastalıklar da NHL gelişimi için birer risk faktörüdür ve Romatoid Artrit, Hashimoto Tiroiditi, Sjögren Sendromu gibi otoimmün hastalıkların varlığında NHL gelişme riski artmıştır (48).

Tarım, balıkçılık, inşaat, motorlu aletler, telefon, iletişim ve deri sektöründe çalışanlarda artmış NHL riski gösterilmiştir. Bitkilerle uğraşanlar, boyacılar, halıcular, tuğla ve taş işçileri, tesisatçılar, çatı işçileri ve öğretmenlerde de artmış risk gösterilmiştir. Süt, hayvansal yağ, karaciğer, et, kahve ve kola tüketiminin

artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Meyve tüketiminin fazla olması riski azaltmaktadır. Obezite ve egzersiz yapmama artmış risk ile ilişkili olabilmektedir (49). Artmış risk ile ilişkili gösterilen diğer maddeler ise iyonize radyasyon, elektromanyetik alanlar, alkol ve sigara kullanımıdır.

Tüm bunlara rağmen etiyoloji hala tam olarak bilinmemektedir ve çok sayıda risk faktörü gösterilmiştir. Kimyasal öldürücü maddelerin kullanımında artış, sigara, saç boyaları ve diğer toksik maddelerin rolü net olarak gösterilememiştir. Bununla birlikte, özellikle bazı enfeksiyonlar ve immünsuprese kişiler yatkınlık oluşturmaktadır. Mekanizması ise tam olarak ortaya konulamamıştır.

Tablo 2.5. NHL gelişiminde risk arttıran etken ve hastalıklar (50)

Enfeksiyöz ajanlar (HIV dışındaki)	Epstein-Barr virüsü
Klinefelter sendromu	Tedaviye bağlı immunosüpresyon
Human T-cell leukemia/lymphoma virüsü	AIDS (HIV-1)
Helicobacter pylori	Kazanılmış hipogamaglobulinemi
HHV-8	Otoimmune Hastalıklar
İlaç veya kimyasal maddeler	Sjögren's sendromu
Difenilhidantoin	Çölyak spru
Dioksin, fenoksiherbisidler	Romatooid artrit
Radyasyon	Sistemik lupus eritematozus
Daha önce alınmış kemoterapi	Chédiak-Higashi sendromu
Radyoterapi	Ataxia telangiectasia sendromu
Kalıtımsal immünyetersizlikler	Wiskott-Aldrich sendromu
Değişik immün yetersizlik sendromları	

2.1.4. Patogenez

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, adından da anlaşılacağı gibi, nodüler olmayan, diffüz büyük B hücreleri ile karakterizedir. Heterojen bir yapıdadır. Sitolojik, morfolojik ve klinik olarak çok farklı varyantları mevcuttur. Lokalize veya yaygın hastalık olarak kendini gösterebilir (51). Kromozomal translokasyonlar ve moleküler yeniden düzenlenmelerin çoğu lenfomanın

patogenezinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir ve bunları gösteren analizler tanıyı doğrulamak için sıklıkla kullanılır (52). NHL'a en sık eşlik eden kromozomal anomali; translokasyon t (14;18) (q32; q21) dir. Bu translokasyon FL'da %85, DBBHL'da %28 oranında bulunmaktadır (53,54,55). Bu translokasyon sonucu 18. kromozomdaki bcl-2 geni, kromozom 14 deki immünoglobulin ağır zinciri loküsü ile yan yana gelmektedir ve apoptozise karşı hücrel direnç gelişmektedir (52). Bcl-6 veya c-myc'i içeren moleküler yeniden düzenlenmeler sıklıkla DBBHL'da ve Burkitt lenfomada görülür. Diğer malinitelerde olduğu gibi lenfositlerin malign transformasyonu için genetik anormalliklerin birikimi gereklidir (18).

DBBHL'nın moleküler patogenezi oldukça karışıktır. Olgun B hücrelerinden köken almaktadır. Aktive B hücrelerin iki farklı tipi olan immünoblast ve sentroblast benzeyen, normal lenfositlerin 2-3 katı büyüklükte hücreler ile karakterizedir. Kemik iliği kök hücreleri lenfoid prekürsör hücrelere dönüştükten sonra, sırasıyla progenitör B hücre, preB hücre ve immatür B hücresi oluşmaktadır. Kanda dolaşan bu hücreler antijenle karşılaştıktan sonra folliküllere giderek germinal merkezde yerleşmektedir. Bu aşamada malin potansiyel kazanan hücrelerden DBBHL, FL, BL ve HL gibi lenfomalar oluşmaktadır. DBBHL, de-novo oluşmakla birlikte, B hücreli kronik lenfositik lösemi, lenfoplazmositik lenfoma, folliküler lenfoma, marjinal zon lenfoma ve splenik marjinal zon lenfoma gibi daha yavaş seyirli lenfomalardan da dönüşebildiği bilinmektedir.

Morfolojik olarak 3 varyantı vardır. Fakat bunun klinik önemi bilinmemektedir. En sık görülen tipi, germinal merkez sentroblastlara benzeyen hücreler ile karakterize sentroblastik varyanttır. Bazofilik dar sitoplazma ve 1-3 nükleolusa sahiptir. Bazı olgularda bu sentroblastlar çok parçalıdır. İkincisi, daha az görülen immünoblastik varyanttır. Baskın merkezi nükleolus ve geniş bazofilik sitoplazma içeren immünoblastlar ile karakterizedir. Anaplastik varyantta ise pleomorfik nükleus, geniş sitoplazma ve sinüzoidal bütüme paterni mevcuttur. Bu ana 3 tip dışında daha nadir görülmekle birlikte, iğsi hücreli, taşlı yüzük hücreli, psödo rozet görünümlü, miksoid ve fibriller matriks varyantları da mevcuttur.

Morfolojik sınıflamanın yanında klinikopatolojik olarak da 4 alt tipe

ayrılmaktadır. T-hücre/histiyosit zengin alt tipi, lenfosit predominant hodgkin lenfoma ile karışabilmektedir. İkinci alt tip, intraoküler ve intraserebral olguları içine alan primer santral sinir sistemi DBBHL'dır. EBV ile ilişkisi yoktur. İmmün sistemde supresyon ile ilişkilidir. Üçüncü alt tip olan bacak tipi primer kutanöz DBBHL genellikle yaşlı kadınlarda görülür. Diğer alt tiplere göre daha agresiftir ve deri dışında bölgeler de tutulur. Bacaklar çoğunlukla bilateral tutulur. Dördüncü alt tip yaşlılarda görülür ve EBV pozitifdir. Yeni bir antitedir ve 2008'de tanımlanmıştır. Zonal nekroz içeren Reed-sternberg hücreleri bulunmaktadır.

DBBHL, CD 45 ile birlikte CD19, CD20, CD22 ve CD79a gibi hücre yüzey antijenlerinden bir veya daha fazlasını bulundurmaktadır. Bunun yanında değişik oranlarda bcl-2, bcl-6, CD5, CD10, MUM1/IRF4 ekspresse edebilirler.

Genomik ve moleküler profil olarak aktive B hücre, germinal merkez B hücre ve primer mediastinal B hücre lenfoma olmak üzere 3 varyanta ayrılmaktadır. GCB varyantı yaygın olarak transkripsiyon mekanizmalarında düzenleyici rol alan bcl-6 ekspresse etmektedir. Bunun yanında daha az olmakla birlikte tümör supressör gen olan PTEN de delesyon da görülmektedir. ABC varyantında ise yine tümör supressör gen olan BLIMP1 olguların yarısından fazlasında inaktiftir. Ayrıca, hücrenin çoğalması ve apoptozdan kaçışı sağlayan NF-κB yolu da aktive olmaktadır. CARD11, MYD88, BCR, ve İTAM mutasyonları da görülmektedir. PMBL, mediastende timik medüller B hücrelerinden köken alan DBBHL varyantıdır. Gen ekspresyon profili, DBBHL'dan daha çok klasik Hodgkin lenfomaya benzemektedir. B hücre reseptör sinyal komponentlerinde azalma, ekstrasellüler matriks komponentleri ve sitokinlerin ekspresyonunda artış vardır. Genetik değişiklikler, JAK/STAT ve NF-κB sinyal iletim yolağında artışa yol açmaktadır. Bu artış da PMBL hücrelerinin T hücre aracılı immün cevaptan kaçışı sağlamaktadır.

2.1.5. Tanısal yaklaşım ve klinik özellikler

DBBHL lenf bezlerinin lokal ya da yaygın, ağrısız büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. %10 olguda lenf bezleri ağrılıdır. Sıklıkla servikal, supraklavikuler,

aksiller, ingiunal ve diğer bölge lenf bezleri tutulur. Hastaların çoğu ağrısız ve 4-6 haftadan beri var olan periferik lenf nodu ile başvurur. Basvuruda yaygın lenf bezi büyümesi eşlik ediyorsa öncelikle enfeksiyonların, özellikle viral enfeksiyonların araştırılması gerekir. Bir santimden büyük (inguinal bölgede >2 cm), sert lenf nodu eğer başka bir neden bulunamazsa biyopsi için değerlendirilmelidir (56).

İlk değerlendirme detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Ateş (takip eden 3 günde 38°C'i geçen), gece terlemesi ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10'dan daha fazla kilo kaybı olarak tarif edilen B semptomları mutlaka sorgulanmalıdır. Lenfadenomegali ve extranodal hastalık varlığı veya bir organın fonksiyon bozukluğu araştırılmalıdır. Tüm lenf nodu bölgeleri muayene edilmeli, karaciğer ve dalak boyutları not edilmelidir. Orofarengeal bölgenin muayenesi de ihmal edilmemelidir. Cilt muayenesi unutulmamalı ve nörolojik muayene mutlaka değerlendirilmelidir.

Kesin tanıya ulaşmak için eksizyonel lenf nodu biyopsisi en sık başvuru yöntemidir. Servikal lenf nodu biyopsisi için KBB uzmanı, diğer biyopsiler içinse Genel Cerrahi uzmanı tercih edilmelidir. Alınan biyopsi materyalinin patoloji laboratuvarına optimal koşullarda ulaştırılması önemlidir. Örneklerin lenfoma konusunda deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilmesi kabul gören görüştür. Nörolojik belirti ve bulgular mevcutsa MR ve CT ile değerlendirilmeli ve beyin-omurilik sıvısı örneği incelenmelidir. Waldeyer halkası (Nazofarinks, tonsiller ve dil kökü lenfoid dokusu) tutulmuş ise gastrointestinal endoskopi ihmal edilmemelidir.

Evreleme amaçlı olarak günümüzde artık evreleme laparatomisi uygulanmamaktadır. Boyun, toraks ve abdominopelvik bölgeyi içine alan kontrastlı PET/CT çalışmaları güncel yaklaşımdır. Kemik iliği tutulumunu ekarte etmek için bilateral kemik iliği aspirasyon ve biyopsi incelemeleri rutinde yapılmaktadır. Evreleme sistemi olarak halen Ann Arbor evreleme sistemi altın standart kabul edilmektedir. (Tablo 2.6)

Tablo 2.6. NHL için Ann Arbor evrelemesi.

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenf düğümü bölgesi veya tek bir ektranodal organ tutulumu(IE)
II	Diyaframın bir tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu, ektranodal organ ve bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu(IIIE)
III	Diyaframın her iki tarafında lenf düğümü bölgesi tutulumu ve bunlara eşlik edebilen ektranodal organ (IIIE) ya da dalak (IIIS) ya da her ikisinin tutulumu (IIISE)
IV	Bir ya da daha fazla uzak ektranodal organın diffüz veya yaygın tutulumu

A; sistemik belirti yok, B; sistemik belirti var, E; ektranodal tutulum, S; dalak tutulumu, X; bulky hastalık

B semptomları: $\geq 38^{\circ}$ ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı

DBBHL tüm lenfomaların yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Yaklaşık DBBHL hastalarının %55'i tanı esnasında erken evre (evre I/II) oldukları tespit edilir. Hastaların 1/3'ünde başvuru sırasında B semptomları vardır. Tipik olarak nodal veya extranodal kitle ile başvurur. Ektranodal tutulum ile başvuran hasta oranı DBBHL'da %71 oranındadır. DBBHL'lı hastalarda birden fazla ektranodal tutulum %28-29 civarındadır (157).

Bulky hastalık ile başvurma oranı DBBHL serilerine göre %30-72 arasında değişkenlik gösterir. Hastaların tanı anında 1/3'ü IPI 0-1 (düşük risk hasta grubu) bulunurken IPI 2/3 olanlar %45; 4/5 olanlar ise hastaların %19'unu oluştururlar. Kemik iliği tutulumu DBBHL'ın tanı anında %16 civarındadır (57).

Michael B. Moller ve ark. nin yaptığı araştırmada ektranodal hastalığı olanların daha yaşlı hastalardan oluştuğu, performanslarının daha düşük olduğu, buna karşın LDH ile değerlendirilen tümör yükünün ve B semptomlarının daha az görüldüğü ortaya konulmuştur. Keza ektranodal hastalık varlığında hastaların

büyük bir çoğunluğunun evre I+IV'te (tüm hastaların %87'i) toplandığı dikkat çekmektedir (58).

Nodal hastalık ile başvuran vakaların %5-15'de SSS tutulumu görülür. Bu hastalarda kemik iliği tutulumu daha sıktır. Genelde agresif seyir söz konusudur. Epidural, testis, paranasal tutulum, orbita tutulumu ile birliktelik daha sıktır. SSS tutulumu spinal kord kompresyonu, leptomeningeal tutulum ve/veya intraserebral kitle lezyonu şeklinde karşımıza çıkar. Spinal kord kompresyonu sırt ağrısı, alt ekstremitelerde güç kaybı, parezi veya paraliziye neden olur. Leptomeningeal yayılım kraniyal sinir paralizi, meningeal irritasyon bulgularına neden olur. İntraserebral kitle ise baş ağrısı, letarji, papilla ödemi, fokal nörolojik bulgular veya epileptik ataklar ile dikkati çeker. DBBHL primer beyin lenfoması lokalizasyonu ile de karşımıza çıkabilir. Özellikle batı ülkelerinde HIV pozitifliği ile birlikte olup agresif seyir gösterir. Lenfomada nadir de olsa myastenia gravis, serebellar dejenerasyon, periferik nöropati, transvers myelit gibi paraneoplastik nörolojik tabloda ortaya çıkabilir (59-61).

NHL'ların %15'ini veya ektranodal lokalizasyonun %30-40'ını gastrointestinal tutulum oluşturur. Karın içi tutulumda karın ve bel ağrısı, dolgunluk hissi, barsak motilitesi değişiklikleri, kanama öyküsü gibi semptomlar ortaya çıkar. En sık görülen histolojik pattern DBBHL'dır. Olguların %5'i primer gastrik lenfoma şeklinde dikkati çeker. İnce barsak tutulumu gastrik tutulumdan sonra ikinci sırayı alır, çoğunlukla multifokaldır ve Waldeyer halkası tutulumu ile birlikte görülür. Rektum ve kolon tutulumu daha az görülür (62). Orbita tutulumu NHL vakalarının <%1'de görülür. DBBHL'de orbital tutulum folliküler lenfomadan sonra ikinci sıklıkta görülür (63). Leptomeningeal tutulum veya SSS tutulumu ile birlikte olabilir. Frontal, maksiller, etmoid ve sfenoid sinüsleri tutar. Ağrı, fasiyal bölgede şişlik, epistaksis, üst solunum yolu obstrüksiyonu ve rinoreye neden olabilir. DBBHL en sık görülen histolojik tiptir. SSS yayılımı nedeniyle kemoterapiyi takiben radyoterapi ve SSS profilaksisi önerilmektedir. Testiste ağrısız şişlik ile kendisini gösterir. DBBHL en sık rastlanan histolojik tiptir (64).

Akciğer tutulumunda hastada öksürük, göğüs ağrısı olabilir. Hasta asemptomatik olsa bile akciğer grafisinde kitle görülebilir. Hasta nefes darlığı, boyun venlerinde şişme gibi süperior vena kava sendromu semptomları ile de başvurabilir. Hodgkin hastalığının aksine (%11.6) NHL’da akciğer tutulumu daha seyrek görülür (%3.7). Vena Kava Süperior Sendromu ile başvuru tüm lenfomaların %3.9’unda, DBBHL’ların %7’sinde görülür. Lenfoblastik lenfomada bu oran %21 ile en yüksektir. Plevral efüzyon ileri evre hastalarda nadir olmayan bir komplikasyondur (18,64,65). Kardiyak tutulum açısından myokard infiltrasyonu nadirdir ve genellikle melanoma veya lenfoma ile ilişkilidir (66). Radyoterapiye bağlı perikardit (67) ve çoğu atriyoventriküler blok olmak üzere aritmi (68) karşılaşılabilecek kadiyak komplikasyonlardandır.

2.1.6. Laboratuvar

Agresif lenfomalar için göz önünde bulundurulan laboratuvar bulguları tek başlarına lenfoma tanısı konulabilmesi için yeterli olmamakla birlikte hastalığın varlığı, seyri ve prognozunun değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını da gösteren ayrıntılı biyokimya analizi, serum LDH düzeyi, $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi, viral markerlar tedavi öncesi bakılmalıdır. Agresif lenfoma tanısı almış hastalar için anemi sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur. Normokrom normositer anemi, lökomoid reaksiyon, eozinofili (özellikle kaşıntısı olan hastalarda), lenfopeni (ileri evre ve kötü prognostik tipte) görülebilir (69,70).

DBBHL vakalarında kemik iliği tutulumu yaklaşık olarak %10-20 civarındadır. Kemik iliği tutulumu olan vakaların periferik yayması incelendiğinde lenfoma hücrelerinin 1/3 vakada periferik kanda bulunduğu saptanmıştır. Kemik iliği tutulumu anemiye neden olabilir. Şiddetli vakalarda orta derecede lökopeni ve trombositopeni görülebilir (71).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) hastaların önemli bir kısmında yüksek olabilir ve hastalık aktivitesini gösteren testlerden biridir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları da artabilir. CRP ve ESH düzeyinin prognostik değeri ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur

(5). Akut faz reaktanlarından biri olan CRP'nin yükselmesinin sağkalımı kısalttığı gösterilmiştir (72). Alkalen fosfataz düzeyi kemik yada karaciğer tutulumu olan durumlarda artabilmektedir.

Tümör yükünün varlığını en iyi gösterecek bulgular LDH ve beta-2 mikroglobulin seviyelerinin yükselişidir. LDH, hücre turn-over artışını gösterir. LDH düzeyinin yüksek olması lenfomanın yaygınlığı, ilerleme ve invazif olma potansiyeli ile ilişkilidir ve prognozu etkilemesi nedeniyle önemlidir Yüksek LDH düzeyleri; düşük tam remisyon oranları ve kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (73). Beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksekliğinin daha fazla kötü prognozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (74,75).

Serum ürik asit seviyeleri hücre yapım ve yıkımı nedeniyle yükselebilmektedir. Üriner sisteme bazı durumlarında veya renal tutulumun olduğu durumlarda üre ve kreatinin düzeylerinde artış olabilmektedir. Albumin düzeylerinin azalması ve globulin düzeylerinde artış lenfomalarda görülen diğer bulgulardır. Hemoglobin ve albümin değerlerindeki düşüklüğün tam remisyon oranı ve sağkalım süresi üzerine olumsuz etkisi literatürde belirtilmiştir (5,76). Tüm bu laboratuvar bulguları hastalık prognozu ile ilgili fikir verebileceğinden tanı ve tedavi yanıtı konusunda yol gösterici olmaktadır (73,77,78).

2.1.7.Prognostik faktörler

Bir hastalığın nasıl seyredeceği konusunda, tanı anında bize ipucu veren parametrelere prognostik faktörler denir. Bu faktörler, bazen tedavi planlamasında da kullanılabilir. Bu durumda prediktif faktörler olarak adlandırılmaktadır. NHL'da yüksek ve düşük riskli hasta gruplarının önceden tanımlanması tedavi yanıtı ve sağkalım açısından büyük önem taşımaktadır. Hastalık yaygınlığının evrenlenmesinin ya da histopatolojik alt tiplere ile yalnız başına prognozun değerlendirilemeyeceği yıllar içinde anlaşılacak yeni arayışlar yapılmıştır. Birçok klinik ve laboratuvar çalışmalar sonrasında prognoza etkisi olduğu kanıtlanan birçok etken söz konusu olup gün geçtikçe bu etkenlere yenileri eklenmektedir (Tablo 2.7) (79).

Tablo 2.7. Non Hodgkin lenfomada prognostik önemi olan etkenler.

Klinik Özellikler	Biyolojik Özellikler	Biyokimyasal Özellikler
Yaş	Histolojik alt tip	Serum LDH düzeyi
Klinik evre	Hücre tipi (T/B hücre, NK hücre)	Beta-2 mikroglobülin düzeyi
Performans durumu, eşlik eden hastalık varlığı	Hücre kökeni (germinal merkez/dışı)	IL-2 reseptör düzeyi
B semptomları	Ki-67 çoğalma indeksi	TNF-alfa düzeyi
Tümör boyutu	Tümör infiltrasyonuna T hücre yanıtı	Hemogloblin düzeyi
Ekstranodal tutulum	Karyotip	Albumin düzeyi
Kemik iliği tutulumu	Genotip	CRP düzeyi
Tam remisyona dek geçen kür sayısı		
Nükse kadar geçen süre		

NHL'nın en büyük grubunu oluşturan DBBHL, küratif bir hastalık olması nedeniyle tedavi yönetiminin iyi yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, hastalık gidişatının önceden belirlenebilmesi ve buna göre planlama yapılması çok önemlidir. Özellikle kötü prognostik özelliklere sahip hastaların belirlenmesi, daha agresif tedaviler ile progresyonsuz ve toplam sağkalım oranlarını artırmak için büyük önem taşır.

2.1.7.1. Standart IPI

DBBHL'ların prognozunu belirlemek için IPI skorlaması kullanılmaktadır. IPI, 1982-1987 yılları arasında 2000 erişkin hastanın dahil edildiği bir araştırma ile tedavi öncesi değerleri ve tedavi sonrası prognozları değerlendirilerek oluşturulmuş bir skaldır. 1993 yılından bu yana kullanılmakta olan bu skala için 5 klinik özellik belirlenmiştir. Bu skorlama sistemi agresif lenfomaları kategorize etmek için geliştirilmiştir ve sağkalımın bağımsız

belirleyicileri olan, kolaylıkla elde edilebilen klinik göstergeler ile değerlendirilir (Tablo 2.9). DBBHL'larda oldukça yararlı olan klinik prognostik belirleyicilerdir (73).

Malign tümörlerin çoğunda prognozu belirleyen en önemli faktör evredir. Fakat DBBHL'da evrenin yetersiz kaldığı görülmüş ve klinik, moleküler ve laboratuvar bulgularına ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan en önemlisi, doksorubisin bazlı kemoterapiler ile tedavi edilen hastalarda prognoza etkiyen faktörlerin belirlendiği çalışmadır (73). Tedavi öncesi faktörlerin değerlendirildiği bu çalışmada, ileri yaş, yaygın evre hastalık, ektranodal bölge tutulumu, bulky hastalık varlığı, ECOG performans durumu (Tablo 2.8), B semptomlarının varlığı, serum LDH düzeyi yüksekliği, albumin düzeyi düşüklüğü ve serum $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi tek varyans analizinde toplam sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu faktörler çoklu varyans analizinde değerlendirildiğinde yaş, ileri evre hastalık, kötü performans durumu, yüksek LDH düzeyi ve 1'in üzerinde ektranodüler organ tutulumu bağımsız faktörler olarak bulunmuştur (Tablo 2.9).

Tablo 2.8. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans durumu

0	Kısıtlamasız normal aktivite
1	Ayaktan gündelik işlerini yapıyor ancak fiziksel aktiviteler sınırlı
2	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50' inden azında yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden fazlasında yatak-sandalyeye bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir işi yapamıyor

Tablo 2.9. IPI puanlamasında kullanılan parametreler

<i>Özellikler</i>	<i>Prognostik faktör (her biri için 1 puan)</i>
Yaş	>60 yaş = 1 puan
Evre	Evre III ve ya IV = 1 puan
Serum LDH düzeyi	Üst sınırın üzeri =1 puan
Ektranodal bölge tutulumu	>1 = 1 puan
ECOG performans durumu	≥ 2 = 1 puan

Prognoz üzerine etkiyen bu bağımsız faktörlerin klinik olarak kullanılabilmesi ve daha açıklayıcı bilgiler vermesi için bir indeks haline getirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, pozitif olan her faktöre bir puan verilerek toplam puan hesaplanmış ve gruplama oluşturulmuştur. 0 ve 1 puan düşük, 2 puan düşük-orta, 3 puan yüksek-orta, 4 ve 5 puan yüksek risk grubunu ifade etmektedir (Tablo 2.10). Risk gruplarına göre tam remisyon oranları sırasıyla %87, %67, %55 ve %44 saptanmıştır. Benzer şekilde 5 yıllık sağkalım oranları da risk grubu yükseldikçe azaldığı görülmüş ve sırasıyla %73, %51, %43 ve %26 bulunmuştur.

Tablo 2.10. Standart IPI'ye göre NHL hastalarının risk durumları

<i>IPI risk grubu</i>	<i>IP I</i>	<i>Tam remisyon oranı</i>	<i>5 yıllık yaşam oranı</i>
Düşük risk	0,1	%87	%73
Düşük-orta risk	2	%67	%51
Yüksek-orta risk	3	%55	%43
Yüksek risk	4,5	%44	%26

IPI skorlamasına göre aynı prognostik gruba giren hastalarda çok farklı klinik sonuçlar alınabilir. IPI klinik göstergeler ışığında prognoz hakkında fikir vermektedir. Fakat tümör hücrelerindeki moleküler düzeydeki anormallikleri dikkate almaz. Aynı IPI skoruna sahip hastalar arasındaki davranış farklılıklarını açıklamak için moleküler düzeydeki anormallikleri tanımlayabilmek faydalı olabilir (80). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki genetik ve moleküler heterojenite, hastalığın agresifliğinde ve tümör progresyonunda etkilidir. Ayrıca moleküler ve genetik belirleyiciler hastalığın sağ kalımını belirlemede de değerlidir (24).

2.1.7.2. Yaş Düzeltilmiş IPI

İleri yaşın, prognoz açısından kötü bir faktör olduğu saptandıktan sonra, altmış yaş sınır olarak alındığında üstündeki ve altındaki hastalarda ayrı ayrı değerlendirme yapılmıştır. Bu durumda, ektranodal organ tutulum varlığı ve sayısının prognoz üzerine etki etmediği saptanmıştır. Yalnızca 3 faktör; evre,

LDH düzeyi ve ECOG performans durumu ile ilişki vardır. (Tablo 2.11) Bu faktörler de aynı puanlama yöntemi ile değerlendirildiğinde, 0 puan düşük, 1 puan düşük-orta, 2 puan yüksek-orta ve 3 puan yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (Tablo 2.12, Tablo 2.13).

Tablo 2.11. Yaş düzeltilmiş IPI (aa-IPI) (60 yaş ve altı hastalar)

• Ann Arbor sınıflamasına göre ileri evre (3-4)
• Performans skoru: ECOG 2-4
• Serum LDH düzeyi yüksekliği

0 = düşük risk, 1 = düşük-orta risk, 2 = orta-yüksek risk, 3 = yüksek risk (Her bir parametre bir puan)

Tablo 2.12. Yaş düzeltilmiş IPI'ye göre ≤60 yaş NHL hastalarının risk durumları

<i>IPI risk grubu</i>	<i>IPI</i>	<i>Tam remisyon oranı</i>	<i>5 yıllık yaşam oranı</i>
Düşük risk	0	%92	%83
Düşük-orta risk	1	%78	%69
Yüksek-orta risk	2	%57	%46
Yüksek risk	3	%46	%32

Tablo 2.13. Yaş düzeltilmiş IPI'ye göre >60 yaş NHL hastalarının risk durumları

<i>IPI risk grubu</i>	<i>IPI</i>	<i>Tam remisyon oranı</i>	<i>5 yıllık yaşam oranı</i>
Düşük risk	0	%91	%56
Düşük-orta risk	1	%71	%44
Yüksek-orta risk	2	%56	%37
Yüksek risk	3	%36	%21

Bu indekslerin prognozun belirlenmesinde kullanışlı olduğu belirlendikten sonra, tüm randomize çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır.

2.1.7.3. Evre Düzeltilmiş IPI

Evrenin prognostik önemi saptanmıştır. İleri evre hastalar daha kötü seyretmektedir. Sınırlı evre hastalıkta tedavinin farklı olduğunu bilmekteyiz. Bu hastalarda 3 kür kemoterapi sonrası radyoterapi verilmektedir. Bu hastalarda evre çıkarılarak yapılan skorelama sisteminin prognoza katkısı incelenmiştir. Shenkier ve arkadaşlarının, 3 kür antrasiklin bazlı kemoterapi sonrası radyoterapi alan hastalarda retrospektif olarak yaptığı çalışmada hastalar puanlama sistemine göre 0 puan iyi, 1 ve 2 puan orta, 3 ve 4 puan kötü grubu oluşturmaktadır. Evre 2 hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu sonucundan yola çıkılarak yapılan skorelama sisteminde yaş, ECOG performans durumu, LDH düzeyi ve evre 2 hastalık olmak üzere 4 faktör bulunmaktadır. İyi, orta ve kötü grupta 10 yıllık toplam sağkalım oranları sırasıyla 90, 56 ve 48 saptanmıştır (81). Bu skorelamanın daha çok primer gastrik ve intestinal DBBHL hastalarında uygulanabilir olduğu görülmüştür (82,83).

2.1.7.4. Rituksimab Sonrası Revize Edilmiş IPI

CD20 pozitif DBBHL hastalarında rituksimabın kombinasyon tedavisine eklenmesinin sağkalıma katkısı gösterildikten sonra R-CHOP kemoterapisi standart tedavi olmuştur. Yeni tedavi modalitelerinin belirlenme sürecinde, hastaların randomizasyonunda, standart ve yaş düzeltilmiş IPI'nin kullanılması önerilmiştir. Fakat rituksimabın kullanıma girmesi sonrası aynı faktörler tarafından oluşturulan indeksin yararlı bilgiler verip vermediği tartışma konusu olmuştur. Bu amaçla, daha önce yapılan randomize çalışmalar kullanılarak retrospektif incelemeler yapılmıştır. Ziepert ve arkadaşları, rituksimab kombinasyonlu tedavilerin kullanıldığı 3 çalışmanın verileri ile yaptığı analizde, standart IPI'nin kullanılabilir olduğunu saptamışlardır (84). Fakat bu indekste 4 grubun olması ve sadeleştirme gerektiği düşünülerek yeni indeksler de oluşturulmaya başlanmıştır. Farklı bir indeksin değerlendirildiği ilk çalışmada, populasyon bazlı retrospektif veriler kullanılmıştır. Kanada'da 2005 yılına kadar R-CHOP kemoterapisi ile tedavi edilmiş DBBHL hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada, aynı puanlama sistemi ile daha önceki gruplamadan farklı olarak yeni bir gruplama yapılmıştır (Tablo 2.14). Standart IPI'ye göre daha

kullanılabilir olduğu görüşü ortaya çıkmıştır (85).

Tablo 2.14. R-IPI skoruna göre NHL hastalarının risk durumları

IPI risk grubu	IPI puanı	4 yıllık PFS	4 yıllık OS
Çok iyi	0	%94	%94
İyi	1,2	%80	%79
Kötü	3,4,5	%53	%55

Yine 2010 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmada, 60 yaş üstü hastalarda standart IPI, E-IPI, aaIPI ve R-IPI değerlendirilmiştir. R-IPI için çok iyi grup hastalar bulunmasa da, iyi ve kötü grup arasında anlamlı farklılık bulunmaktaydı (86). Benzer şekilde, Bari ve arkadaşları da, standart IPI'ye göre R-IPI'nin daha kullanışlı olduğu ve randomize çalışmalarda kullanılması gerektiği sonucuna varmışlardır (87). Fakat tartışma halen devam etmekte ve geniş hasta gruplarını içeren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.7.5. Diğer Prognostik Faktörler

Bu indeksler oluşturulurken kullanılan faktörlerin dışında, prognoza etkidiği net olarak tanımlanamamış klinik ve moleküler belirteçler de vardır. B semptomlarının varlığı, $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi yüksekliği, bulky hastalık varlığı ve bazı genetik değişiklikler bunlara örnek teşkil eder.

DBBHL'in heterojen bir hastalıktır. Gen ekspresyon profillerine bakılarak moleküler patogenezi aydınlatılmaya çalışılmakta ve sınıflama yapılmaktadır. Bu bağlamda, GCB ve ABC olmak üzere iki ana grup oluşturulmuştur. GCB, ABC alt tipine göre daha iyi prognoza sahiptir. T (14;18) bu grupta %30-40 civarında görülmekte ve iyi prognostik bir faktördür. ABC alt tipinde ise trizomi 3 ve INK4A/ARF delesyonu daha çok saptanmaktadır. Kötü prognozla ilişkilidir. Rituksimab eklendikten sonra da bu kötü prognoz devam etmektedir (88). Kromozomal translokasyonların prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda çeşitli onkogenler saptanmaktadır (89). Fakat bu çalışmalar ile, moleküler ve genetik değişikliklerin prognostik önemi vurgulansa da, skorlama sistemleri içinde henüz yerlerini almamıştır. Bu bilgilerin randomize

çalışmalarda kullanılabilmesi veya tedavi planlamasında yer alabilmesi için ileri çalışmalar ile teyit edilmesi ve klinik uygulanabilirliğinin araştırılması gerekmektedir.

2.1.8. Morfolojik, İmmüfenotipik ve Genetik Özellikler

2.1.8.1. Morfolojik Özellikler

DBBHL'da tutulan lenf nodu veya dokular; normal yapılarını büyük lenfoid hücrelerin diffüz proliferasyonu sonucu sıklıkla tamamen, bazen de kısmi olarak kaybederler. Lenf nodunda görülen DBBHL'da sıklıkla perinodal dokuya da infiltrasyon izlenmektedir. DBBHL'lar sitolojik olarak; orta ve büyük boyutlu, sentroblast morfolojisinde, immunoblast morfolojisinde ya da bu iki morfoloji arasında kalan intermediate morfolojide özellikler taşıyabilir (30,90).

2.1.8.2. İmmüfenotipik özellikler

DBBHL teşhisi konulurken histolojinin yanı sıra immüfenotipik değerlendirme de yapılmalıdır. Bu tip lenfomalar için parafin dokuda veya akım sitometri (flow sitometri) ile CD20, CD5, CD3, CD10, Ki 67 (M1B1), bcl-2 bakılmaktadır. DBBHL; CD19, CD20, CD22, CD79a gibi çeşitli B hücre belirleyicilerini beraber eksprese edebilse de bunlardan biri veya birden fazlasında ekspresyon kaybı olabilir (91,92). CD20 B hücreli lenfomalar için oldukça spesifik bir markerdir. Ancak nadirde olsa CD20 (+) periferik T hücreli lenfoma vakaları bildirilmektedir. İmmüblastik morfolojiye sahip DBBHL'da CD20 pozitifliği plazma hücre diferansiyasyon derecesine bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak DBBHL'ler CD20 (+), CD45 (+), CD3 (-)'tir. Cyclin D (-) ve CD5 (-) olmaları ile mantle hücreli lenfomadan ayrılmaktadır. Özellikle tekrarlayan lenfoması olan veya Rituximab (anti- CD20 antikoru) tedavisi alan %60 hastada CD20 ekspresyon kaybı görülebilmektedir. Bununla birlikte DBBHL'nın özellikle anaplastik varyantında CD30 ekspresyonu görülebilmektedir. Nadiren CD3 pozitifliği görülebilirse de genelde T hücre marker ekspresyonu yoktur.

Olguların %50-75'inde yüzey ve/veya sitoplazmik immüoglobulin (IgM>IgG>IgA) varlığı gösterilebilir. Sitoplazmik immüoglobulin (Ig)

sıklıkla plazmositik ayrımlaşma gösteren tümörlerde saptanır. CD5 ekspresyonu %10 olguda, CD10 ekspresyonu ise %25-50 olguda görülebilir. CD5(+) DBBHL, küçük lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lösemi'nin DBBHL'a progresyonundan çok de-novo ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %30-50'sinde bcl-2(+) iken büyük bir kısmında bcl-6(+)'dir. P53 protein ekspresyonu, plazma hücresine eşlik eden belirleyiciler olguların küçük bir kısmında gösterilebilir (14).

2.1.8.3. Genetik özellikler

DBBHL'da sıklıkla immünglobülin ağır ve hafif zincir genlerinde yeniden düzenlenmeler ve değişik bölgelerde somatik mutasyonlar bulunmuştur (14,93). Bcl-2 gen translokasyonu %20-30 olguda izlenirken, olguların %30'unda protoonkogen bcl-6'ı içeren 3q27 bölgesinin anormallikleri gözlenir. Myc yeniden düzenlenmesi çok sık değildir. Vakaların çoğunda kompleks sitogenetik anormallikler gözlenir (14). DBBHL'larda Bcl-6 ekspresyonu %60-90, IRF4 /MUM1 ekspresyonu ise %35-65 oranında görülebilmektedir. %50 vakada ise IRF4/MUM1 ve Bcl-6 koekspresyonu mevcuttur. DBBHL'da CD10; bazı kaynaklara göre %20-40, bazı kaynaklara göre ise %30- 60 eksprese edilirken bu pozitiflik DBBHL'nın Germinal Hücre B hücre (GCB) ekspresyon profili gösteren alt grubunu ayırt etmede faydalı olabilmektedir (92,94,95,96). Tüm bunların yanı sıra daha az olmakla birlikte tümör supressör gen olan PTEN'de delesyon da görülmektedir. Gen ekspresyon profili, DBBHL'dan daha çok klasik hodgkin lenfomaya benzemektedir. B hücre reseptör sinyal komponentlerinde azalma, ekstrasellüler matriks komponentleri ve sitokinlerin ekspresyonunda artış vardır. Genetik değişiklikler, JAK/STAT ve NF- κ B sinyal iletim yolağında artışa yol açmaktadır. Bu artış da PMBL hücrelerinin T hücre aracılı immün cevaptan kaçışı sağlamaktadır.

2.1.9. Ki-67 Proliferasyon İndeksi

Ki-67 proteini orijinal olarak ilk defa Gerdes ve arkadaşları tarafından kobayı hücreleri ile immünize etmeleri sonucu 1983 yılında tarif edilmiştir. Bu yapı çoğalan bütün hücrelerde izlenmiştir. Araştırılan hücre popülasyonunun büyüyen bölümünü araştırmada kullanılan önemli bir marker

olmuştur (97). İnsan Ki-67 proteinine karşı antikorların mikroyenjeksiyonu sonrasında hücre bölünmesinde azalma izlenmiş ve bu bulgu sonucunda Ki-67'nin hücre proliferasyonunda önemli rol oynadığı saptanmıştır (98).

1993 yılında Ki-67 antijeninin, tek bir gen tarafından transkripte edilmiş mRNA prekürsörünün alternatif splicing'i ile elde edilmiş 320 kD ve 359 kD moleküler ağırlığa sahip 2 protein izoformu tanımlanmıştır. Ki-67 antikoru sadece çoğalan hücrelerin (normal hücreler ve tümör hücreleri) nükleuslarında görülen bir çekirdek proteinidir. Çünkü Ki-67 antijeni G1, S, G2 ve mitoz fazındaki hücrelerin nükleuslarında bulunurken, dinlenme fazındaki (G0) fazındaki hücrelerde yoktur. Bununla birlikte Ki-67 antijeninin G1 fazı boyunca relatif ekspresyonuyla ilgili tartışmalar mevcuttur (98). Hücre proliferasyonunun morfolojik özelliklerini iyi bir şekilde gösteren protein olup, mitotik index ve tümör gradelemesinde sıklıkla kullanılır (99). Her ne kadar Ki-67 proteininin çoğalan hücrelerde nasıl bir fonksiyonel rolü olduğu tam olarak bilinmese de; Ki-67 protein ekspresyonu ve hücre çoğalması arasındaki sıkı ilişki inkar edilememektedir. Yüksek proliferasyon özelliği Ki-67 pozitifliği ile gösterilmiş olan agresif lenfomalarda, Ki-67 artışının düşük sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda IPI'e prognostik bilgi sağlamadığı gösterilmiştir (100). Düşük Ki-67 indeksi olan tümörler, malign hücrelerin çoğunluğunun G0/G1 fazında olmaları nedeniyle siklik-spesifik sitotoksik kemoterapiye rezistans gösterebilir (24).

Lenfomalar, özellikle DBBHL'lar ve BL hastalık prognozunu değerlendirmek için Ki-67 proliferasyon indeksinin sıklıkla kullanıldığı neoplazilerdir. Özellikle Burkitt lenfomada Ki-67 oranı olguların bir çoğunda % 100 olarak saptanmaktadır. Ayrıca DBBHL tanısı alan olgular için yüksek oranlar kötü prognozu temsil etmektedir (99,101,102).

Ki-67 lenfomalar da olduğu gibi bir çok malignensi prognozu hakkında fikir edinilmesi için de değerlendirilmektedir. Mesela meme tümörlerinde Ki-67 artışı tespiti, prognoz ile yakın ilişki içindedir (103). Ki-67 proteini hakkında çalışmalar endometrium kanseri, prostat, kolon, akciğer, karaciğer

ve gastrik karsinom ve sarkomalarda da yapılmıştır ve çalışmalarda kötü prognostik değer olarak bildirilmektedir.

2.1.10. Görüntüleme Yöntemleri

Lenfomada başarılı tedavi yaklaşımının sağlanabilmesi için öncelikle hastalığın anatomik yayılımının doğru belirlenmesi ve sonrasında etkin takibi gerekmektedir. Gerek evrelemede, gerekse tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve kemosensitiviteyi belirlemede ve de hastalığın takibi sırasında gelişebilecek nükslerin belirlenmesinde görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. NHL’ da tüm vücutta herhangi bir lenf nodu bölgesi, ekstra lenfatik doku veya organ ya da dalak tutulabilir. Lenfomanın nodal tutulumunda, lenf nodu sayısı ve boyutunda artış, hiler yağ içeriğinde ve sınır keskinliğinde kayıp gibi özellikler görülebilir.

2.1.10.1 Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri

Gerek evreleme gerekse hastalığın takibinde ultrasonografi (USG), BT ve MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri vazgeçilemez öneme sahiptirler (104). Mükemmel anatomik detay sağlamalarına rağmen sadece boyut değişikliği kriterine göre nodal tutulum belirleyen bu yöntemlerde elde edilen özgüllük değerleri kısıtlıdır. Çünkü bu yöntemlerle invaze olduğu halde henüz büyümemiş veya sınırdaki büyümüş olan lenf nodları tespit edilememekte; diğer yandan metastaz dışı sebeplerle büyümüş reaktif lenf nodları da yanlış pozitif olarak değerlendirilmektedir.

Lenfoma değerlendirmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT’dir. İyonizan radyasyon maruziyeti ve iyotlu kontrast madde kullanımı gibi dezavantajları yanında yüksek kalitede uzaysal rezolusyon, kolay ulaşılabilirliği, hızlı imaj elde edilebilirliği, akciğer parankimini çok iyi değerlendirmesi ve nispeten ucuz olması gibi faktörler nedeni ile daha sık tercih edilmektedir (105,106). Özellikle boyun lenf nodlarının değerlendirilmesinde MR’ın BT’ye üstünlüğü olsa da torakal ve abdominal lenf nodlarında solunum artefaktı sorun oluşturabilmektedir (107). USG’nin yeri kısıtlı olmakla birlikte çoğunlukla aksiller, servikal ve inguinal alanlar gibi yüzeysel bölgelerin değerlendirilmesi ve biyopsi klavuzluğu amacıyla kullanılır. BT ile tedaviye yanıtın

değerlendirilmesinde kitlenin boyutu esas alınır, ancak boyut küçülse de rezidüel hastalık devam edebilir (108,109). Bu nedenle BT rezidüel hastalığı fibrozisten net ayırt edemez. MR'ın rezidüel hastalığı fibrozisten ayırt etme potansiyeli mevcuttur, çünkü fibrozis, malign doku ve normal doku için farklı sinyal intensiteleri vardır. Örnek vermek gerekirse T2 imajlarda aktif tümör yüksek sinyal yoğunluğu ile ilişkilidir, oysa fibrozis düşük sinyal yoğunluğu göstermektedir (110-112). MR'ın malign doku ile fibrozis arasında sinyal farklılıkları göstermesi BT'ye üstünlük sağlasa da yine de tam olarak güvenilir değildir. Kemik iliği tutulumunda tümöral lezyonu skleroz, yağ ve ödemden ayırabilen MR, radyoterapi alan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (108).

2.1.10.2. Nükleer Tıp görüntüleme modaliteleri

Günümüzde FDG PET/BT yaygınlaşmadan önce, Tc-99m karaciğer, dalak ve kemik iliği sintigrafileri, F-18 kemik sintigrafisi ve Ga-67 tüm vücut taraması gibi konvansiyonel nükleer tıp yöntemleri, lenfoma evrelemesinde kullanılmaktaydı (113).

2.1.10.3. Galyum-67 sintigrafisi

Tümör görüntülemede Galyum-67 (Ga-67) taraması kullanımı 1969 yılında Edwards ve Hayes'in çalışması ile literatüre girmiştir (114). Ga-67 enflamatuvar ve malign dokulara yüksek afinitesi nedeniyle uzun yıllardır hem enfeksiyon/enflamasyon hem de tümör sintigrafisinde yaygın olarak kullanılan bir radyofarmasötiktir. Ga-67 sitrat formunda dolaşıma katıldıktan sonra bir demir iyon analogu gibi davranır ve transferrin başta olmak üzere demir bağlayan proteinlere bağlanarak dokulara taşınır. Tümörde birikim mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte tümör ilişkili transferrin reseptörleri, galyum-transferrin kompleksinin anaerobik tümör metabolizması sonunda oluşan düşük pH ortamında ayrılması, artmış tümör perfüzyonu ve artmış vasküler geçirgenlik gibi faktörler sonucunda metabolik aktivitesi yüksek dokularda hücre içindeki lizozomlarda tutulduğu düşünülmektedir (115).

Ga-67 sintigrafisinin en yaygın kullanıldığı maligniteler lenfomalardır. Ga-67 sintigrafisinin duyarlılığı düşük dereceli lenfomalarda düşük iken HL ve yüksek dereceli NHL’larda yüksektir. Sintigrafinin uzun sürede tamamlanabilmesi (48-72 sa), sintigrafik uzaysal rezolüsyonun düşük olması, maruz kalınan radyasyon dozunun kısmi yüksek oluşu (44 mSV) önemli dezavantajlarıdır (116).

Ga-67’nin tümör lokalizasyonuna göre lenfoma evrelemesinde duyarlılığı farklılık göstermektedir; göğüs lezyonları için en duyarlıyken abdominal lezyonlar için duyarlılığı daha azdır. Değerlendirme yaparken teknik detaylara önem vermek ve sonuçları BT ile ilişkilendirmek yalancı pozitiflik ve negatiflikleri asgari düzeye indirmek açısından zorunludur. Düşük dereceli lenfomalarda ve abdominal lezyonlarda düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle evrelemeden çok tedaviye yanıtı öngörmeye kullanılmaktadır. Günümüzde Ga-67 sintigrafisinin kullanımı azalmış olup, ancak PET görüntülemenin olmadığı merkezlerde kullanılmaktadır.

2.1.10.4. Talyum-201 ve Tc-99m-Sestamibi Sintigrafisi

Talyum-201 (TI-201) ve Tc-99m-Sestamibi (MIBI) miyokardial perfüzyon ajanları olmakla birlikte, canlı tümör hücreleri içinde birikmeleri nedeniyle tümör görüntülemeye de kullanılabilmektedirler. TI-201, sodyum-potasyum pompası ile hücre içine alınan bir potasyum analogudur. Tc99m-MIBI ise mitokondride biriken lipofilik, tek değerlikli bir katyondur. Malign hücrelerde, yüksek metabolik hızın neden olduğu yüksek transmembran elektrik potansiyeli sayesinde tutulur. Karaciğer ve barsaklardaki yoğun fizyolojik tutulum her iki ajanın da infradiyafragmatik hastalıkta kullanımını kısıtlar (117).

2.1.11. PET/BT ve Evreleme

2.1.11.1. PET/BT

PET’in, diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak metabolik, fonksiyonel bilgi sağlaması en önemli özelliğidir. İlk PET cihazı 1973 yılında A.B.D’ de kullanılmıştır. Yapılan yenilikler ile günümüzün ileri PET cihazları geliştirilmiştir (118).

PET, değişik radyofarmasötikler aracılığıyla farklı fizyolojik işlevleri (örneğin glukoz metabolizması, aminoasit metabolizması, DNA sentezi) izleyebilen ve 3 boyutlu görüntüleme yapabilen non-invaziv bir sintigrafik görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemede en yaygın kullanılan radyofarmasötik, F-18 ile işaretli deoksiglukoz (FDG)'dur. Malin hücrelerde hipoksi sonucu glikolizin, glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle GLUT-1) ve hekzokinaz miktarının artmasına bağlı olarak FDG tutulumu da artar. Glukoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içine giren FDG, tıpkı d-glukoz gibi hekzokinaz enzimi ile FDG-6-fosfat'a fosforile olur. Ancak bundan sonra FDG-6-fosfat, glukoz-6-fosfat izomeraz için substrat olmadığından daha fazla metabolize olamaz ve malin hücrelerde glukoz-6-fosfataz düşük düzeyde olduğundan defosforile edilemediği için tümör dokusunda birikerek görüntülemeye izin verir (119). Günümüzde FDG-PET görüntüleme lenfomaların evrelendirilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, yeniden evrelendirilmesi, malin transformasyonun belirlenmesi ve tedavi sonrası izlemde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Güncel PET kameralarda sistem içirisine multidedektör spiral BT gantrisi ilave edilerek "kombine (hibrid) PET/BT tarayıcı" teknolojisi geliştirilmiştir. Bu sayede hem PET görüntüleme süresi kısaltılmış hem de PET ile aynı anda elde edilen BT görüntüleri üst üste çakıştırılarak (füzyon) lezyonların daha etkin lokalizasyonu mümkün olmuştur. Kombine PET/BT ile her iki yöntemin tek başına sağladığı özgüllük ve duyarlılıktan daha fazlası elde edilmektedir (120-124). PET/BT'nin BT kısmı artefakt oluşumunu ve hastanın aldığı radyasyon dozunu azaltmak amacıyla genellikle intravenöz kontrast uygulanmadan düşük doz x-ışın tüp akımında (40-80mAs) gerçekleştirilir. Düşük doz BT kullanılarak yapılan PET/BT'nin özgüllük ve duyarlılığının, tek başına yüksek doz BT (300 mAs)'den daha fazla olduğu bir araştırmada tespit edilmiştir (125). Buna rağmen intravenöz kontrast madde kullanıldığında daha fazla ektranodal tutulum tespit edildiği ve özellikle dalak ve karaciğerde daha net değerlendirmeye imkan sağladığını gösteren araştırmalar da mevcuttur (126,127). Ancak bütün bunlara rağmen her iki yöntem arasında anlamlı farklılık olmadığı, FDG tutan lenfomaların evrelendirilmesinde intravenöz kontrastsız düşük doz BT kullanılan

PET/BT'nin rutinde yeterli olacağı ve bu sayede özellikle çocuk ve genç erişkinlerde radyasyon dozunun kısmen azaltılmış olacağı görüşü benimsenmektedir (127).

PET imajlarının yorumlanması genellikle görsel değerlendirmelere dayanmakta olup pozitif PET bulgusu, normal fizyoloji veya anatomi ile uyumlu olmayan bir lokalizasyondaki fokal veya diffüz FDG tutulumu olarak tanımlanmaktadır (119). Lenfomalı hastalarda PET çalışmasındaki patolojik kriter tek ya da multifokal lenf nodu alanlarında artmış FDG tutulumlarının izlenmesidir. Normal biyodağılım alanları dışında kemik iliği ya da yumuşak doku tutulumları da patolojik olarak kabul edilir. Dalak tutulumu diffüz ya da multifokal hiperaktif odaklar şeklinde olabilir. Vizüel değerlendirmede normal biyodağılım dışında geri-plan ve çevre doku aktivitesine göre artmış FDG tutulumu gösteren odaklar malinite şüpheli olarak yorumlanır (128).

Maksimum standart uptake değeri (SUVmax), istenilen alandaki maksimum FDG konsantrasyonunun tüm vücuttaki ortalama FDG konsantrasyonuna oranıdır. Bu parametre FDG tutulumunun yarı nicel ölçümü olup PET yorumlanmasında önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra SUV parametresinin 1 cm'den küçük lezyonlarda, nekrotik komponenti olan lezyonlarda, yüksek insülin veya glikoz düzeyi olan hastalarda yanıltıcı olabilme riski vardır (119).

İstenilen alandaki ortalama FDG aktivitesi

(mCi/ml) SUVmax= -----

Enjekte edilen FDG dozu (mCi)/ vücut ağırlığı (kg)

Standart uptake değeri hesaplamada değişik yöntemler vardır. SUVmean, lezyonun konturlarını içine alan ROI alanındaki pixellerdeki SUV'lardan hesaplanan ortalama değerdir. SUVmax lezyonda en yüksek pixel değerdir. Gürültüden fazla etkilenir ve genelde gerçek değer in altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir (128).

PET'in duyarlılığının ve uzaysal rezolüsyonunun konvansiyonel sintigrafiden üstünlüğü nedeni ile FDG-PET, Ga sintigrafisine göre daha çok tercih edilen metabolik görüntüleme yöntemidir (8). Ayrıca FDG-PET görüntülemenin hem sonuca ulaşma süresi kısadır hem de neden olduğu radyasyon dozu daha düşüktür.

Başlangıç evrelemesi için yakın zamana dek en çok tercih edilen görüntüleme BT iken günümüzde PET/BT'nin özellikle agresif seyirli lenfomalarda tutulum alanlarını BT'den daha etkin olarak gösterebildiği görülmüştür. Bu sebeple birçok merkezde tanı anındaki evrelemede PET/BT tercih edilir hale gelmiştir (129). Lenfoma evrelemesinde PET kullanmanın progresyonsuz sağ kalımı arttırdığına yönelik veriler olsa bile toplam sağ kalımı arttırdığına dair kanıta dayalı yeterli veri bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda PET/BT görüntülemenin lenfoma tutulumunu göstermede BT'ye ve diğer konvansiyonel görüntülemelere göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (130-133). Evrelemenin doğru yapılması prognostik açıdan önemli olduğu için PET/BT kullanımı ile erken ve ileri evre hastalıkta daha başarılı sonuçlar alınabileceği düşünülebilir. Günümüzde Hodgkin lenfoma ve agresif seyirli NHL'larda PET/BT görüntüleme başlangıç evreleme için standart görüntüleme yöntemi olmuştur. Yavaş seyirli lenfomalarda PET/BT'nin tanısal değeri ve duyarlılığı azdır (134). PET/BT kullanım endikasyonları Tablo 2.15'te gösterilmiştir.

Tablo 2.15. Kılavuzlar önderliğinde lenfomada PET/BT kullanım endikasyonları (134).

Hodgkin lenfoma ve agresif Hodgkin dışı lenfomada tanı anında evreleme amaçlı
Radyoterapi ile tedavi öngörülen erken evre Foliküler lenfoma evrelemesinde
Hodgkin lenfoma ve agresif NHL'da 2 kür kemoterapi sonrası ara değerlendirmede
Tanı anında PET'de pozitif bulguları olan hastada tedavi sonunda yanıt değerlendirme amaçlı
Daha önce FDG tutulumu gösteren lenfoma tanılı olgularda nüks hastalığın gösterilmesi için
Posttransplant lenfoproliferatif hastalık şüphesinde tanı amacıyla

Kök hücre nakli öncesinde remisyon kontrolü için
Düşük dereceli lenfomadan yüksek dereceli lenfomaya transformasyon şüphesi varlığında tanı amacıyla

PET: Pozitron emisyon tomografisi, **FDG:** Fluorodeoksiglukoz

Agresif ve indolent lenfomaların FDG tutulumunda farklılıklar izlenmekte olup, standart uptake değerinin 13'den büyük olması %90 oranında agresif lenfomayı; 6'dan küçük olması genellikle bir indolent lenfoma tutulumunu destekler niteliktedir. İndolent bir lenfoma alt tipinden agresif lenfomaya transformasyona dair klinik şüphe duyulduğunda PET klinik şüpheyi desteklemekle birlikte histopatolojiyi belirleyebilmek için en uygun biyopsi lokalizasyonunun (SUV'un en yüksek olduğu bölgenin) seçilmesine yardımcı olmaktadır. Transformasyon varlığında SUV değerleri agresif lenfoma seviyelerinde görülür (135). Lenfomalarda histopatolojik alt tiplere göre PET duyarlılığı Tablo 2.16'de belirtilmiştir.

Tablo 2.16. Lenfomalarda histopatolojik subtiplere göre PET duyarlılığı (79).

Histoloji	Duyarlılık (%)
Hodgkin lenfoma	100
Diffüz büyük B hücreli	100
Mantle hücreli	100
Foliküler lenfoma	98
Marjinal zon lenfoma	67
Küçük lenfositik lenfoma	50
Periferik T hücreli lenfoma	40

2.1.11.2. Evreleme

Evreleme daha önce de belirtildiği gibi NHL'larda ve Hodgkin lenfoma tedavi ve izleminde oldukça önemli bir işlemdir. Günümüzde bilgisayarlı tomografi, PET gibi görüntüleme yöntemleri ile kemik iliği biyopsisi ve gerekirse tutulu organ biyopsileri ile kısa sürede evreleme işlemi gerçekleştirilebilmektedir. Hodgkin ve NHL evrelemesi günümüzde hala 1971 yılında tanımlanan Ann-Arbor

evreleme ölçütleri ile yapılmaktadır (Tablo 2.6) (136,137). Bu evreleme sistemi tutulum yeri ve sayısı ile sistemik belirtilerin olup olmamasına göre hastalığın yaygınlık derecesini erken evre (evre I-II) ve ileri evre (evre III-IV) şeklinde belirler. B semptomları olan ileri evrede, büyük lenfoid kütle (bulky hastalık) ile başvuran ve ektranodal tutulum gösteren olgularda sağkalım oranlarının diğerlerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Nodal (lenfatik) bölgeler lenf bezleri, Waldeyer halkası, timus ve dalaktan oluşur. Ekstranodal (ekstralenfatik, E) bölgeler ise kemik, kemik iliği, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem, deri, akciğerler, üreme organları, karaciğer, böbrekler, oküler adneks, uterus v.b. organlar olarak belirlenmiştir. Mediastinal bulky hastalık (X) kitlenin en uzun çapının toraks çapına bölünmesi ile elde edilen oranın 1/3'den büyük olması ya da kitlenin 10 cm'den büyük olması olarak tanımlanmıştır. Otuz sekiz derece ve üzeri ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı (son altı ay içinde vücut kütlesinin %10'undan fazlasının kaybedilmesi) sistemik hastalığa işaret eder ve B semptomları olarak tanımlanır (79).

Lenf nodu bölgeleri

Diyafragma üzerinde: Waldeyer halkası, her iki taraf servikal bölgeler (servikal, internal jugular, oksipital, submental, submandibular, supraklaviküler ve preauriküler lenf nodları), sağ ve sol infraklaviküler, aksiler, pektoral, mediastinal, sağ ve sol hiler lenf nodları, epitroklear, brakial lenf nodları ve timus oluşturmaktadır.

Diyafragma altında: paraaortik lenf nodları, mezenterik, sağ ve sol iliak lenf nodları, sağ ve sol inguinofemoral, sağ ve sol popliteal lenf nodları ile dalak yer almaktadır (79).

2.1.12. Tedavi

DBBHL agresif bir hastalıktır. Tedavisiz olguların toplam sağkalım süresi aylarla sınırlıdır. Tedavi planlaması yapılmadan önce histolojik subtipin, hastalık yaygınlığının ve hastanın ECOG performans statusunun iyi belirlenmesi gerekmektedir. Tedavi öncesi mutlaka tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, HIV serolojik testleri bakılmalıdır. LDH düzeyi, ürik asid

düzeyi, HBV yüzey antijen ve cor antikoru görülmelidir. PET/BT ile kemik iliği tutulumu iyi bir şekilde değerlendirilse de kemik iliği biyopsisi önerilmektedir. Eğer testiküler, epidural ve sinüzal tutulum var ise BOS sıvısı incelenmelidir. Doksorubisin bazlı sistemik kemoterapi verileceği için EKO ile ejeksiyon fraksiyonu ölçülmelidir. Genç hastalarda fertilizasyonla ilgili bilgi verilmeli, kadınlarda ovum saklanması zor olsa da en azından erkekler sperm bankasına yönlendirilmelidir.

Tedavi, hastanın fizyolojik durumu, klinik evre ve prognoza etkili faktörler göz önüne alınarak yapılır. Tedavi seçenekleri kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT)'dir (138).

Tanı sonrası tedavi planlamasında en önemli parametre hastalığın yaygınlığıdır. Hastalar iki gruba ayrılarak planlama yapılır. Bir radyasyon alanına giren evre 1 ve 2 olgular lokalize hastalık olarak, evre 3 ve 4 ise yaygın hastalık olarak sınıflandırılır. Evre 2 ve bulky hastalığı bulunan olgular ise ileri evre hastalık gibi değerlendirilir ve o şekilde tedavi edilir. Tedavi başlangıcında onkolojik aciller ve tedaviye bağlı oluşabilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle tümör lizis sendromuna karşı alınacak önlemler büyük önem taşır.

SWOG ve ECOG'un birlikte yürütmüş olduğu çalışmalarda CHOP (Siklofosfamid, Doksorubisin (hidroksirubisin), Vinkristin, Prednizon)'un 3. kuşak tedavi rejimlerinden farklı etkinliğe sahip olmadığı ve hatta daha az toksik ve maliyetinin düşük bulunması üzerine agresif lenfomalar için en iyi birinci basamak tedavisi olduğu kanıtlanmıştır. CHOP'un en iyi tedavi rejimi olmasına rağmen tüm agresif lenfomaların % 50'si kür şansı bulabilmektedir. Bu durumda kötü prognoza sahip alt gruplar belirlenmeli ve farklı tedavi seçenekleri uygulanmalıdır.

Yapılan çalışmalar DBBHL için en etkin 1. Basamak tedavinin (Ritüksimab) R- CHOP olduğu kanıtlanmıştır. DBBHL tedavisinde devrim yaratan "rituximab" ın etkinliği ilk olarak Coiffier ve arkadaşları tarafından, bir faz II çalışmada, nüks veya dirençli agresif lenfoma hastalarında monoterapi

olarak gösterilmiştir (139).

Evre I ve II; en büyük tümör çapı 10 cm'den küçük ise ve IPI skoru düşük ise 3-4 kür R-CHOP 21 günde bir ve bölgesel RT uygulanmalıdır. Kombine tedavi uygulaması ile %90'a yakın kür şansı elde edilmektedir (140). RT eğer uygun değil ise 6-8 kür R-CHOP düşünülmelidir. Eğer IPI skoru yüksek ise buna ek olarak RT uygulanabilmektedir. Tümör çapı 10 cm'den büyük ise 6-8 kür R-CHOP ve bölgesel RT gerekmektedir. Ayrıca 14 günde bir uygulanan R-CHOP veya rituksimab, doksorubisin, vindesin, siklofosfamid, bleomisin, prednizolon (R-ACVBP) gibi tedaviler de önerilmektedir.

Evre III ve IV; düşük IPI skoru (0-1) varlığında, 6-8 kür R-CHOP, eğer IPI skoru 2 ve üzerinde ise 6-8 kür R-CHOP uygulanmalıdır. Fakat bu tedavi sonucunda hastalık yinelenebileceğinden klinik çalışmalar bu hastalar için uygun olabilmektedir.

Yaşlı hastalarda (> 60 yaş), 21 günde bir 8 kür R-CHOP tedavisi standarttır. Yüksek ve yüksek-orta riskli hastalarda, birden fazla ektranodal alan tutulumu veya laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği SSS relapsı için risk faktörüdür. Bu nedenle metotreksat ile SSS profilaksisi yapılmalıdır (141). Ayrıca hastalık nüksü karşısında uygulanacak ilk tedavi (2. Basamak) DHAP-R, Mini BEAM, ICE ve R-ICE olarak bilinmektedir (142,143). Otolog ve allojenik hemapoetik kök hücre nakli de relaps veya dirençli hastalar için bir diğer tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (144-147).

2.1.13. Tedavi yanıt değerlendirmesi ve Takip

Planlanan tedavilerin bitiminde yanıt değerlendirmesi yapılır. Uzun süreli kemoterapi uygulanan hastalarda 3 veya 4 kür sonrası ara yanıt değerlendirmesi önerilir. Yanıt değerlendirmesi fizik inceleme, laboratuvar analizler ve BT ile gerçekleştirilir. Başlangıçta PET/BT ile evrelendirilen hastalarda yanıt değerlendirmesinde yine PET/BT kullanılabilir. PET incelemesi değerlendirilirken 5 nokta Deauville kriterleri kullanılması önerilmektedir ve skor 4-5 tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmektedir.

Deauville Kriterleri (167):

Skor 1: Tutulum yok

Skor 2: Tutulum $\leq$ mediasten

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

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

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

Skor X: Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda da tedavi sonrası kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada yanıt değerlendirme amacıyla Lugano revize yanıt kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.17).

Tablo 2.17. Lugano revize yanıt kriterleri (148).

Yanıt	PET-BT ilişkili yanıt	BT ilişkili yanıt
Tam remisyon	Tam metabolik remisyon	Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND+ de rezidüel kitle ile birlikte veya değil Skor 1, 2 veya 3*	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri LD'de $\geq 1,5$ cm altına küçülmelidir.
	Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ektranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (ör: kemoterapi etikisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıtta bahsedilir.	Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeni lezyon	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır
Parsiyel	Parsiyel metabolik cevap	Parsiyel remisyon (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümü veya lenf düğümü dışı alanlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5+ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle. Ara değerlendirmede bu bulgular hastalık yanıtını gösterir. Tedavi sonu değerlendirmede bu bulgular arta kalan hastalığı gösterir	Altı ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD'de $\geq 50\%$ küçülmesi. Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kaybolduysa 0x0 mm 5x5 mm'den büyük fakat normalden 10 10 küçük lenf düğümleri için hesaplama için güncel boyutlarını kullanın
Ölçülemeyen lezyonlar	Uygulanamaz	Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok

Organ büyümesi	Uygulanamaz	Dalak normalden büyük fakat %50'den fazla küçülmüş
Yeni Lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıç değerlendirmeye göre azalmış fakat normal kemik iliğine göre artmış arta kalan tutulum (uptake) (kemoterapiye bağlı reaktif diffüz tutulum). Eğer kemik iliğinde lenf düğümünde yanıtı rağmen devam eden fokal tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir.	Uygulanamaz
Yanıtız veya stabil hastalık	Metabolik yanıt yok	Stabil hastalık
Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede başlangıca göre anlamlı değişim olmayan skor 4 veya 5 FDG tutulum (uptake)	6 ana ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı alanda başlangıca göre <%50 küçülme, ilerleyici hastalık kriterlerinin oluşmaması
Ölçülmemiş lezyonlar	Uygulanamaz	İlerleyici artışın olmaması
Organ tutulumu	Uygulanamaz	İlerleyici artışın olmaması
Yeni lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Başlangıca göre değişiklik yok	Uygulanamaz
İlerleyici hastalık	İlerleyici metabolik hastalık	En az aşağıdaki 1 PPD ilerlemesi olmalı
Tek hedef lenf düğümü/lenf düğümü kitleleri	Başlangıca göre artmış skor 4 veya 5 tutulum (uptake) ve/veya	
Lenf düğümü dışı lezyonlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede yeni FDG tutulu alan.	Tek lenf düğümü/lezyon aşağıdakilerle anormal olmalı: LDİ>1,5 cm ve PPD ≥%50 artma ve LDİ veya SDİ'de artış ≤2 cm lezyonlar için 0,5 cm >2 cm lezyonlar için 1 cm Dalak büyüklüğü durumunda dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre >%50 artmalı (ör: 15 cm'lik dalak >16 cm'e büyümeli). Eğer daha önce dalak büyüklüğü yoksa başlangıca göre en az 2 cm büyümeli Yeni veya devam eden dalak büyüklüğü
Ölçülmemiş lezyonlar	Yok	Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme
Yeni Lezyonlar	Başka etyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulu odak (Ör: infeksiyon, inflamasyon). Yeni lezyonun etyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir	Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması. Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1cm lenf düğümü dışı lezyon; eğerDaha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması. Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak	Yeni veya tekrarlayan tutulum

Kısaltmalar: 5ND, 5 nokta değerlendirme; BT, bilgisayarlı tomografi, FDG, fluorodeoxyglucose; IHK, immün histokimya; LDi, lezyonun transfers çapının en uzun ölçüsü; PPD, LDi ve dikey çapın çarpımı; SDi, LDi'ye en kısa dikey çizgi; SPD, çoklu lezyonlar için dikey ölçülerin toplamı.
Özellikle ara değerlendirmeyse 3 skoru standart tedavide pek çok hasta için iyi prognoz işaretidir. PET içeren ve tedavi azaltımını değerlendiren çalışmalarda skor 3 yetersiz yanıt olarak kabul edilebilmektedir (yetersiz tedaviden kaçınmak için). Ana lezyonun ölçümünde: İki çapta ölçmek için altıya kadar seçilmiş en geniş lenf düğümleri, lenf düğümü kitleleri ve lenf düğümü dışı kitleler seçilmiştir. Ölçülmemiş lezyonlar: Ölçümü alınmamış herhangi lezyon. Bu lezyonlar herhangi lenf düğümü, lenf düğümü kitleleri, lenf düğümü dışı 11 11 kitleler olabilir veya plevral efüzyon, asit, kemik lezyonları, leptomeningeal hastalık, abdominal kitleler ve diğer kitleler gibi ölçülme gerekliliği olmayan fakat hastalığa bağlı olup anormal olarak kabul edilen lezyonlar olabilir. Waldeyer halkası veya lenf düğümü dışı alanlar (ör: GI sistem, karaciğer, kemik iliği), FDG tutulumu tam metabolik yanıtta dahi mediastenden daha fazla olabilir fakat çevreleyen normal dokunun fizyolojik tutulumundan (uptake) daha fazla olmamalıdır (ör: kemoterapi veya G-CSF sonrası kemik iliği aktivasyonu).
PET 5 ND: 1, arka alandan daha fazla tutulum (uptake) yok; 2, tutulum (uptake) ≤ mediasten; 3, tutulum (uptake) > Mediasten fakat ≤ karaciğer; 4, tutulum (uptake) orta > karaciğer; 5, tutulum (uptake) karaciğerden belirgin yüksek ve/veya yeni lezyonlar; X, lenfomaya bağlı durmayan yeni tutulum (uptake) alanları

Ara değerlendirme BT veya PET-BT ile yapılmalı ve kısmi yanıtli hastalarda (>%50 yanıt) tedavinin tamamlanması planlanmalıdır. PET-BT ile değerlendirilen hastalarda yalancı pozitiflikler olacağından biyopsi veya bir başka yöntemle doğrulama düşünülebilir. Tedavi altında progrese olduğu kanıtlanmış hastalarda tedavi sonlandırılır ve kurtarma rejimine geçilir. Tedavinin tamamlanmasından sonra hastada tam yanıt (remisyon) sağlanmışsa yani lenfadenopati ve organomegali dahil tüm lezyonların kaybolması; ateş, gece terlemesi ve kilo kaybının ortadan kalktığı durumlarda ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl ise 6 ayda bir takip, 5 yıl sonrasında yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme yapılır. PET-BT rutin izlemde önerilmez. Boyun bölgesine radyoterapi alan olgularda tiroid fonksiyon testlerinin izlemi önerilir. Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil malignite riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır (149,150).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2007 – 15 Haziran 2017 tarihleri arasında DBBHL tanısı konan ve başka merkezlerde tanı alıp üniversitemize başvuran takip, tedavisi üniversitemizde devam eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Klinik, laboratuvar ve patoloji bulguları ile görüntüleme yöntemi bulgularını analiz etmek, sağkalımdaki etkilerini göstermeye çalışmak ve aralarındaki olası ilişkiyi belirlemek amaçlandı.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 19.07.2017 tarih ve 444 karar numarası ile onayı alınarak yapılmıştır (Ek-1).

3.3. Hasta Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2007 – 15 Haziran 2017 tarihleri arasında DBBHL tanısıyla izlenen hastalar dahil edildi. Hastalara ait verilere hasta dosyalarından, elektronik dosya sisteminden, hematoloji klinik kayıtlarından, hastane merkez laboratuvarı verilerinden, patoloji bilim dalı veri arşiv sisteminden, nükleer tıp bilim dalı veri arşiv sisteminden ve ulusal ölüm bildirim sistemi verilerinden ulaşıldı.

DBBHL tanısı alan hastaların cinsiyeti (kadın, erkek), tanı tarihi, hastanın tanı aldığı tarihten sonraki ilk tedavi tarihi, tanı yaşı (<60 , ≥ 60 yaş), hastaların hastaneye başvuru sırasındaki performans durumlarını gösteren ECOG performans skoru değerleri (0,1,2,3,4), son tedavi tarihi, hastalığa B semptomu ($\geq 38^{\circ}$ ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı) eşlik edip etmediğini belirten veriler (B semptomu yok, B semptomu var) kaydedildi.

Hasta kayıtlarından hastanemizde hastaya PET/BT çekilip çekilmediği kaydedildi ve PET/BT 'de hesaplanan, aynı nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiş olan SUVmax ve total metabolik tümör volüm (TTMV) değerleri

cm³ olarak kaydedildi. PET/BT bulgularına göre hesaplanan hastalık evreleri (Ann-Arbor evreleme ölçütlerine göre; Evre 1,2,3,4 olarak) ve ektranodal tutulum olup olmadığı, ektranodal tutulum varsa ektranodal tutulum sayısı (0-1 bölge, >1 bölge) kaydedildi.

Hastaların DBBHL tanısı aldıkları ilgili dokudan alınan biyopsi patolojisinde incelenen Kİ-67 proliferasyon indeksine patolojik olarak bakılıp bakılmadığı, bakıldıysa Kİ-67 proliferasyon indeksi yüzdesi (%) kaydedildi.

Hastaların biyokimyasal olarak bakılan CRP (normal aralık 0-5 mg/L), Beta 2 mikroglobulin (normal aralık 0-3500 ng/ml), ürik asit (normal aralık 3.4-7 mg/dL) ve LDH (normal aralık 120-246 U/L) düzeyi verileri kaydedildi.

Hastaların elde edilen verilerinden hesaplanan IPI skor değerleri hesaplandı ve sisteme kaydedildi. (IPI skoru; yaş, evre, serum LDH düzeyi, ektranodal bölge tutulumu, ECOG performans durumu parametrelerinden oluşmaktadır. IPI skoru; düşük, düşük-orta, yüksek-orta, yüksek olarak değerlendirilmiştir.) Hastaların çalışmanın inceleme tarihinin son günü olan 15 Haziran 2017 tarihinde sağ olup olmadığı kaydedildi. Exitus olan hastaların ise ölüm tarihleri kaydedildi.

Hasta verileri retrospektif olarak incelendiğinde 172 tane DBBHL tanılı hasta olduğu bilgisine ulaşıldı. Çalışmamız retrospektif olduğundan veri kayıplarının çok olması nedeniyle ve hastane veri kayıt sistemine kayıtlı PET/CT'lerde TMTV hesaplanmış ve kayıtlı olan sadece 65 hastanın verisi olduğundan istatistiksel analiz TMTV'si kayıtlı olan hastalar baz alınarak yapıldı. Çalışmamızda amacımız özellikle SUVmax ve TMTV'nin sağkalımda IPI skoru gibi prognostik olup olmayacağının öngörüsünde bulunmak olduğu için istatistiksel analiz amaçlı sadece bu hasta verileri kullanılarak analiz yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı (SPSS, Chicago Illionis, ABD). Hastaların genel özelliklerini belirlemek için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. SPSS istatistik paket programında; sayı, yüzde ve ortanca dağılımları hesaplandı, bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiler için

ki-kare veya Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde ‘‘Kaplan-Meier’’ yöntemi, sağkalım eğrilerinin değerlendirilmesinde Roc analizi yapıldı. Roc eğrisi analizine göre sensitivite ve spesifite hesaplandı ve optimum kesme değerler belirlendi. $P<0,05$ olarak saptanan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar parametrenin özelliğine göre ortalama, ortanca (median) ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca Cox Regresyon analizi yapılmış olup iki grup analizine göre sağkalım üzerindeki etki büyüklüğü Hazard oranı (HR) [%95 güvenlik aralığı (%95 GA)] olarak gösterildi.

4. BULGULAR

Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar verileri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Özellik	N=65
Yaş, yıl	
Ortanca (aralık)	64 (21-80)
≥60 yıl, n (%)	36 (55.4)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	30 (46.2)
Performans durumu, n (%)	
ECOG 2-4	19 (31.7)
B semptomları, n (%)	21 (50.0)
Ekstranodal tutulum ≥1, n (%)	13 (20.3)
Ann-Arbor evre, n (%)	
III-IV	46 (71.9)
IPI, n (%)	
Yüksek-orta ve yüksek	28 (46.7)
Ki-67, %	
Ortanca (aralık)	80 (20-95)
>%80	15 (30)
LDH (>üst sınır)	50 (78.1)
Beta-2 mikroglobulin, $\times 10^3$ ng/mL	
Ortanca (aralık)	3.13 (1.52-14.9)
> 3.5×10^3 ng/mL, n (%)	16 (32.0)
CRP, mg/L	
Ortanca (aralık)	2.34 (0.04-46.27)
≥5 mg/L, n (%)	20 (30.8)
Ürik asid, mg/dL	
Ortanca (aralık)	5.8 (2.6-11.2)
>7 mg/dL, n (%)	13 (20.3)

Hastaların tanı anındaki PET/BT bulgularına göre TMTV ve SUVmax değerleri için genel sağkalımı öngörmeye yönelik analiz yapılmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tanı anındaki PET/BT değişkenleri

Parametre	Ortanca	Aralık	Genel sağkalımı öngördüren ROC eğrisi			
			AUC (%95 GA)	Kesme değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
TMTV	37	1-2287	0.602 (0.439-0.764)	≥119	%50	%76.6
SUVmax	26.7	6.8-76.1	0.544 (0.396-0.693)	≥15	%100	%17

Tanı anındaki hasta özelliklerinin 18 aylık genel sağkalıma etkisi değerlendirildi. Kadın cinsiyetin, ECOG performans skoru yüksek olmasının, IPI skoru yüksek-orta ve yüksek olmasının, LDH değerinin üst sınırı geçmesinin ve Beta-2 mikroglobulin değeri >3500ng/mL olmasının genel sağkalımı azalttığı bulunmuştur. TMTV yüksekliğinin de genel sağkalımı azalttığı görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tanı anındaki hasta özelliklerinin genel sağkalım üzerine etkisi

Özellik	18 aylık genel sağkalım (%95 GA)	P
Yaş		0.12
≥60 yıl	%70.2 (%50.3-%83.4)	
<60 yıl	%84.9 (%64.5-%94.0)	
Cinsiyet		0.048
Kadın	%88.6 (%68.6-%96.2)	
Erkek	%65.9 (%45.6-%80.2)	
ECOG		0.03
0-1	%82.4 (%64.7-%91.8)	
2-4	%65.1 (%38.2-%82.6)	
B semptomları		
Yok	%100	0.13
Var	%75.3 (%46.8-%90.0)	
Ekstranodal tutulum		0.11
0-1 bölge	%82.0 (%67.1-%90.6)	
>1 bölge	%51.3 (%19.2-%76.4)	
Ann-Arbor evre		0.92
I-II	%72.7 (%41.6-%89.1)	
III-IV	%78.0 (%61.9-%87.9)	
IPI		0.01
Düşük ve düşük-orta	%89.2 (%70.0-%96.4)	
Yüksek-orta ve yüksek	%63.2 (%41.1-%79.0)	
Ki-67		0.83

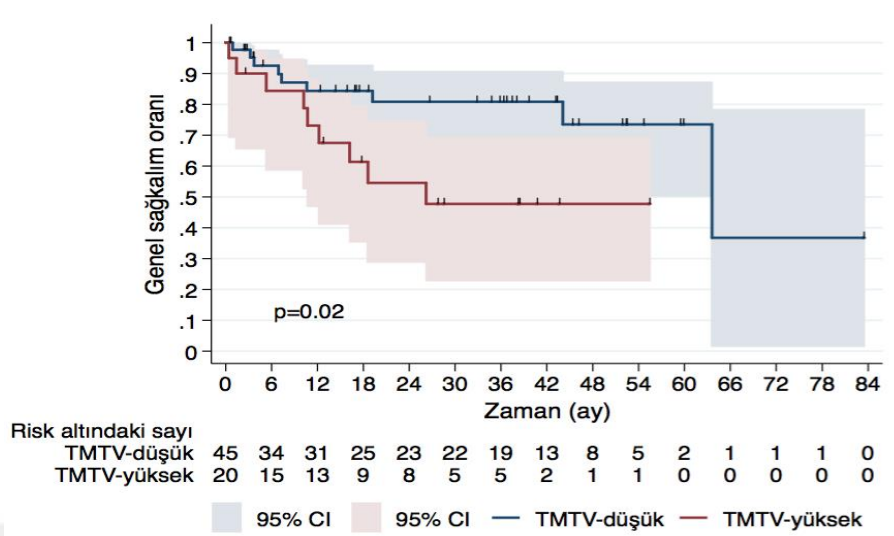
$\leq\%80$	%76.7 (%57.1-%88.2)	
$>\%80$	%77.0 (%43.9-%92.0)	
LDH		0.03
$>\text{Üst sınır}$	%70.9 (%54.2-%82.4)	
Normal sınırlar içinde	%92.9 (%59.1-%99.0)	
Beta-2 mikroglobulin		0.02
$>3500 \text{ ng/mL}$	%64.9 (%35.0-%83.7)	
$\leq 3500 \text{ ng/mL}$	%89.4 (%70.6-%96.5)	
CRP		0.15
$\geq 5 \text{ mg/L}$	%62.0 (%33.6-%81.1)	
$< 5 \text{ mg/L}$	%82.6 (%66.8-%91.3)	
Ürik asid		0.24
$> 7 \text{ mg/dL}$	%63.5 (%28.5-%84.8)	
$\leq 7 \text{ mg/dL}$	%79.9 (%64.9-%89.0)	
SUVmax		0.11
Düşük	%100	
Yüksek	% 73.9 (%59.3-%84.0)	
TMTV		0.02
Düşük	% 84.4 (68.4-92.7)	
Yüksek	% 61.4 (35.3-79.5)	

Çok değişkenli analiz sonucuna göre yüksek TMTV olan grubun düşük TMTV olan gruba göre genel sağkalımı azalmış ve ölüm riski artmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çok değişkenli analiz (Cox Proportional Hazard Model)

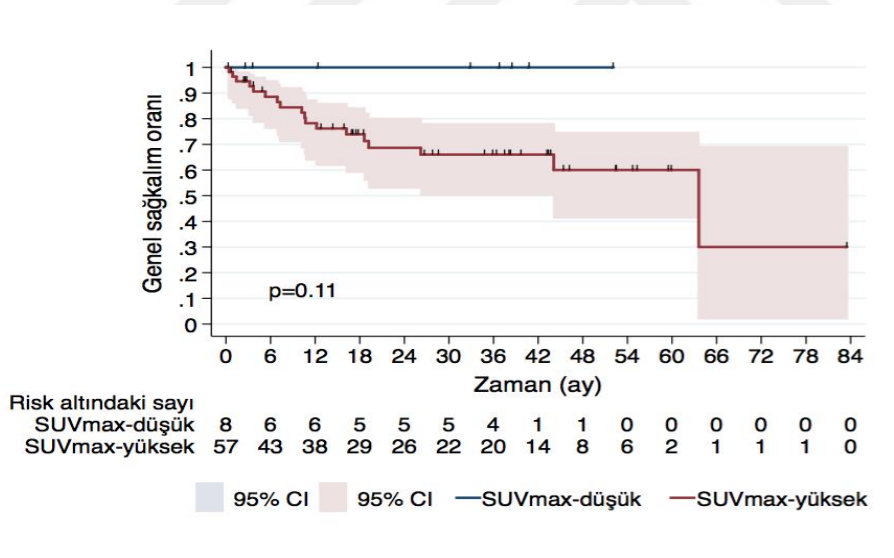
Değişken	Hazard oranı (HR)	%95 güvenlik aralığı	P
TMTV $\geq 119 \text{ cm}^3$	0.35	0.14-0.88	0.03
SUV ≥ 15	1.61	0.61-4.25	0.34

Şekil 4.1. TMTV değerine göre genel sağkalım oranı



TMTV düşük olan hasta grubunun genel sağkalımının daha yüksek olduğu görülmektedir. (Şekil 4.1, Kaplan Meier yöntemi, $p=0.02$)

Şekil 4.2. SUVmax değerine göre genel sağkalım oranı



SUVmax düşük olan hasta grubunun SUVmax yüksek olan hasta grubuna göre genel sağkalımında fark yoktur. (Şekil 4.2, Kaplan Meier yöntemi, $p=0.11$)

5. TARTIŞMA

Son yıllarda DBBHL'larda prognoza etkili olabilecek fenotipik, klinik, immunohistokimyasal ve sitogenetik farklılıkların saptanması önem kazanmış araştırma konularındandır. DBBHL' da prognozun öngörülmesinde en sık

kullanılan *IPI*’ dir (3,4). Ancak; DBBHL’larda her zaman *IPI* skoru prognozu belirlemede yeterli olamamaktadır. Yapılan çalışmalar ile *IPI*’den bağımsız bazı prognostik faktörler gösterilmiştir. Çeşitli immünohistokimyasal belirteçler ve moleküler teknikler kullanılarak DBBHL’ları alt gruplara ayırmak ve bunların sağkalımla ilişkilerini ortaya koymak için çok sayıda araştırma yapılmaktadır.

DBBHL tanılı olguların evrelendirilmesinde en yararlı yöntem olan PET/BT tedavi esnasında veya bitiminde hastalığın tedaviye verdiği yanıtı tespit etmede, tedavi sonrası rezidü kitlelerdeki canlı tümör odaklarının ortaya konmasında, tümörün biyolojik agresifliğinin ve prognoz tahmin edilmesinde kullanılmaktadır (8). PET / BT taramasının DBBHL’nın yönetiminde yaygın olarak kullanılmasına dayanarak ve PET / BT parametrelerinin prognostik değerine dair artan kanıtlar olmasıyla SUVmax, kısmen kolaylık ve yüksek tekrarlanabilirlik özelliği nedeniyle en çok çalışılan parametredir (125). Bununla birlikte, TMTV ve total lezyon glikolizisi (TLG), SUVmax’dan daha fazla bilgi sağlayabilir ve artan delil sayısı, potansiyel değerlerini belirtir. TMTV’nin yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalarla, örneğin malign pleural mezotelyoma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi bazı tümörlerde prognostik değeri gösterilmiştir (151-154). Bazı retrospektif çalışmalar da DBBHL hastalarında TMTV veya TLG’nin prognostik fonksiyonlarını doğrulamıştır.

Biz de yeni tanı almış olan DBBHL olgularında klinik, patolojik, biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerindeki çeşitli parametrelere bakmayı ve bunların prognoza etkisi olup olmadığını görmeyi planladık. Yeni tanı alan ve henüz tedavi uygulanmamış DBBHL’lı olgularda *IPI* skoru parametreleriyle, PET/BT görüntülemesinde ölçülen SUVmax değeri, TMTV ölçümü ve ilgili dokudan alınan biyopsi patolojisinde incelenen KI-67 proliferasyon indeksleri arasındaki olası ilişkiyi ve bu parametrelerin hastalık sağkalımını öngörmedeki gücünü ölçmeyi amaçladık. Ancak PET/BT görüntüleme sonuçları elde edilen hastalarda TMTV tüm incelemiş olduğumuz hasta grubunda kayıt altına alınmadığından sadece TMTV’si hesaplanmış ve sistemde kayıtlı olan hastalar üzerinden çalışmamızı yaptık. Bu sebeple hasta sayımız kısıtlıydı.

Çalışmamız Muris ve arkadaşlarının (156) çalışmasıyla cinsiyet, yaş dağılımı ve hasta sayısı olarak benzerdir. Literatürdeki klinik ve demografik bulgularla da uyumlu olarak bulunmuştur (155).

Zhou ve arkadaşları da DBBHL tanılı 91 hastada retrospektif olarak yaptıkları bir klinik araştırma sonucunu 2016 yılında yayınlamıştır. Zhou'nun çalışmasındaki yaş, cinsiyet, hasta takip süresi, IPI skoru, ECOG performans skalası, evrelerine göre hasta grupları, ektranodal tutulum sayıları, serum LDH düzeyi ve B semptomu verileri çalışmamızla benzerdi. Çalışmalarında genel sağkalımda SUVmax için p değerini 0.265 olarak bulmuşlarken TMTV ve TLG'nin p değerini 0.001 olarak bulmuşlardır. TMTV ve TLG genel sağkalım açısından prognostiktir. Genel sağkalım için çok değişkenli analiz yapıldığındaysa sadece TLG $p < 0.001$ ile anlamlı olarak bulunmuştur (158).

Deng ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz (160); çeşitli kanserlere sahip hastalarda SUVmax'ın KI-67 ekspresyonu ile orta derecede pozitif korelasyonu olduğunu göstermiştir. SUVmax ve KI-67, timik epitelyal tümörlü ve gastrointestinal stromal tümörlü hastalarda yüksek düzeyde korelasyona sahiptir. Bununla birlikte, lenfoma hastalarında yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Chihara ve arkadaşları (161), DBBHL'lı 24 hastayı incelemiş ve SUVmax ve KI-67 ekspresyonunun zayıf ilişkili olduğunu bulmuştur. Ancak ileri analizlerde KI-67 ekspresyonunun SUVmax değeri 30 ve üzerinde olan hastalarda anlamlı olduğu görülmüştür.

Huang ve arkadaşlarının çalışmasına göre 162 yeni tanı DBBHL'lı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Tedavi öncesi SUVmax ile klinik faktörler ve moleküler belirteçler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Progresyonsuz sağkalımı ve genel yaşam süresini tahmin etmede SUVmax'ın değeri analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki SUVmax, yaş ve performans durumu hariç, IPI faktörlerinin her birine göre anlamlı bulunmuştur. Yüksek SUVmax, yüksek KI-67 ve Glut-3 protein ekspresyonuyla ilişkiliydi, ancak Glut-1 ile ilişkili değildi. ROC eğrisi analizine göre belirlenen optimum kesme değeri 9.0 olarak bulunmuştu. Tam remisyon hızı, düşük ($SUV_{max} \leq 9.0$) ve yüksek SUVmax ($SUV_{max} > 9.0$) grupları arasında anlamlı bulundu. Düşük SUVmax'lı hastalar

olumlu sağkalım gösterdi. Çok değişkenli analizlerde, SUVmax revize IPI'den bağımsız olarak progresyonsuz sağkalımı öngördü. Çalışmalarında SUVmax öncesi tedavinin evre, B semptomları, ektranodal bölge sayısı, IPI veya R-IPI skoru, LDH, sedimentasyon ve CRP ile anlamlı korelasyonunu gösterdi.

DBBHL hastalarında artmış serum LDH düzeyinin, tümör yükü ve hücre döngüsünü yansıttığını, bunun da SUVmax ile korelasyonunu görmüşlerdir. Çalışmalarında ayrıca tedavi öncesi SUVmax'ın düşük Kİ-67 ekspresyonu olanlara kıyasla yüksek Kİ-67 ekspresyonu olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (159).

Hirose ve arkadaşları (162), DBBHL'lı 68 hastayı inceledi ve SUVmax ile Kİ-67 ekspresyonu arasında bir korelasyon bulamadı. Bununla birlikte, Watanabe ve arkadaşları (163), NHL'lı 36 hastada (16 DBBHL hastası da dahil olmak üzere) tümör dokularında biyopsi alanında SUVmax (BSUVmax) ve Kİ-67 ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon bildirmiştir. Benzer şekilde, Papajik ve arkadaşları (164), 149 NHL tanılı hastayı (78 DBBHL hastası dahil) inceledi ve düşük Kİ-67 ekspresyonu olanlara göre ($\leq$ % 60) yüksek Kİ-67 ekspresyonu ($>$ % 60) olan hastalarda SUVmax'ın anlamlı olarak daha yüksek olduğunu buldu. Bu çalışmada LDH ve SUVmax arasında korelasyon yoktu ama Kİ 67 indeksi ve SUVmax arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. SUVmax'ın NHL hastalarında prognostik olabileceği görüşü bildirilmiştir. Bu bulgu, Huang ve arkadaşlarının çalışmalarıyla (159) da tutarlı olup, 18F-FDG alımının bir dereceye kadar Kİ-67 ekspresyonu ile korelasyona girdiğini ve ön tedavi SUVmax'ın lenfoma hücrelerinin proliferasyon aktivitesini yansıttığını düşündürmektedir. Biz ise çalışmamızda onların aksine Kİ 67 indeksi ve SUVmax arasında anlamlı bir korelasyon bulmadık.

2017 yılında Gallamini ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmayla da birinci basamak immünokemoterapiden sonra bazal TMTV ve TLG düzeyleri DBBHL'da progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı öngördürücü olarak teyit ederken, SUVmax'ı bir prediktör olarak bulmamıştır (165).

Schöder ve arkadaşlarının (166) 2016 yılında yayınlanmış olan farklı çalışmalardan oluşturduğu derleme çalışmasında farklı hasta gruplarında istatistiki

analize göre kesme değerler oluşturularak SUV ve TMTV'ye göre analizler yapılmıştır. Onların çalışmasına da bizim çalışmamıza göre de prognozda en anlamlı veriyi bize sunacak olan tek bir parametre olmayıp klinik, görüntüleme ve biyolojik faktörlerin hepsinin kombinasyonuyla değerlendirme yapılmalı ve tek bir prognostik kritere bağlı kalmadan analiz etmenin daha doğru olacağı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızdaki hasta sayısı tüm alt grup analizleri için yeterli değildir. Prognostik değer olarak kullanılabilen belirtecin sağkalıma etkisini görebilmek için hasta izlem s resinin daha uzun tutulması, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım olarak hastaların değerlendirilerek yorumlanması çalışmanın gücünü arttıracaağı düşünülmüştür.

Araştırmamızın retrospektif olması ve TMTV'nin tek hekim tarafından değerlendirilmesi de çalışmamızın gücünü düşürmektedir.

Sonuc olarak IPI skoru genel sağkalımı öngörmede altın standart olarak kullanılan, evrensel bir prognostik gösterge olmakla beraber, TMTV ve SUVmax ile ilgili daha fazla hasta sayısını içeren prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma olgularında Tümör Metabolik Aktivitesi ve SUVmax ile KI-67 proliferasyon indeksi arasındaki olası ilişkiyi araştırdık.

TMTV'yi DBBHL hastalarında prognozu öngörmek için kullanılabilen bir parametre olarak bulduk ve tanı anındaki PET/BT raporlarına TMTV  l  m sonuçlarının da eklenmesinin önemli olabileceğini vurgulamak istiyoruz. Bu yöndeki çalışmalarımız devam edecektir. SUVmax'ın prognostik olmadığını gördük. KI-67 indeksi ile tümör metabolik aktivitesi ve SUVmax arasında bir ilişki olmadığını gördük.

7. ÖZET

DIFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA TÜMÖR METABOLİK AKTİVİTESİ (PET/BT-SUV_{max}) VE Kİ-67 PROLİFERASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ OLASI İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

DBBHL, en sık görülen NHL alt tipidir. Tedavi edilmediği takdirde yaşam süresi kısadır, agresif seyreder. Bununla birlikte, sistemik kemoterapi ile kür sağlanmaktadır. Kombinasyon kemoterapileri ile tedavi uzun yıllardır başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Bu tedaviler ile hastalıksız ve genel sağkalım oranlarını belirleyen önemli prognostik faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler üzerinden oluşturulan prognostik indeksler, hem tedavi seçiminde hem de yeni tedavi modaliteleri gelişiminde kullanılmaktadır.

Son yıllarda, bu kombinasyon tedavilerine rituksimab eklenmesinin, hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Rituksimab'ın kullanıma girmesi sonrası prognostik indekslerin kullanılabilirliği sorgulanır olmuştur.

Bu çalışmayla yeni tanı alan ve henüz tedavi uygulanmamış DBBHL'lı olgularda IPI skoru parametreleriyle, PET/BT görüntülemeye ölçülen SUV_{max} değeri, total metabolik tümör volüm ölçümü (TMTV) ve ilgili dokudan alınan biyopsi patolojisinde incelenen Kİ-67 proliferasyon indeksleri arasındaki olası ilişkiyi ve bu parametrelerin hastalık sağkalımını öngörmedeki gücünü ölçmeyi amaçladık.

Çalışmamızda retrospektif olarak hasta dosyaları tarandı. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve prognostik faktörler kaydedildi. Genel sağkalım durumları hesaplandı. Çalışmaya 65 hasta dahil edildi. Hastalar 18 aylık genel sağkalıma göre istatistiki analizden elde edilen kesme değerlere göre gruplandı ve sonuçta TMTV değerinin genel sağkalımı öngörmede uygun bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünüldü. SUV_{max} ve Kİ-67 arasında bir ilişki bulunamadı ve bu değerlerin prognostik olmadığı görüldü. Bu sonuçların genellenebilmesi ve desteklenmesi için daha fazla hasta sayısı içeren, prospektif, çok merkezli,

randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuçta klinik, görüntüleme ve biyolojik faktörlerin hepsinin birden değerlendirilerek sağkalımı öngörmek için IPI gibi tek bir prognostik kritere bağlı kalmadan analiz etmenin daha doğru olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Total Metabolik Tümör Volm, SUVmax, KI-67



8. ABSTRACT

INVESTIGATION OF POSSIBLE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR METABOLIC ACTIVITY (PET / CT-SUVMAX) AND KI-67 PROLIFERATION INDEX IN OUTPATIENT DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA CASES

DLBCL is the most common subtype of NHL. Life is short, aggressive if not treated. However, cure is provided by systemic chemotherapy. Treatment with combination chemotherapies has been successful for many years. These treatments have important prognostic factors that determine disease-free and overall survival rates. Prognostic indexes based on these factors are used both in the selection of treatment and in the development of new treatment modalities.

In recent years, the addition of rituximab to these combination treatments has shown a positive effect on both disease-free survival and overall survival. The use of prognostic indexes has been questioned after the use of rituximab.

The possible association between IPI score parameters, SUVmax value measured in PET / CT imaging, total metabolic tumor volume measurement (TMTV), and KI-67 proliferation indexes examined in biopsy pathology of the relevant tissue in newly diagnosed and untreated DLBCL cases we aimed to measure the power of the parameters to predict disease survival.

Our patient files were scanned retrospectively. The clinicopathologic features and prognostic factors of the patients were recorded. Overall survival status was calculated. 65 patients were included in the study. Patients were grouped according to the cut-off values obtained from statistical analysis according to the 18-month overall survival and it was considered that the TMTV value could be used as an appropriate predictor of overall survival. There was no correlation between SUVmax and KI-67, and it was seen that these values were not prognostic. Prospective, multicenter, randomized patients with more patients to generalize and support these outcomes work is needed. As a result, it is thought to be more accurate to analyze all of the clinical, imaging and biologic factors without assessing a single prognostic criterion such as IPI to predict survival.

Key words: Total Metabolic Tumor Volume, SUVmax, KI-67

9. KAYNAKLAR

1. Iqbal J, Joshi S, Patel KN, Javed SI, Kucuk C, Aabida A. Clinical implication of genome-wide profiling in diffuse large B-cell lymphoma and other subtypes of B-cell lymphoma. *Ind J Cancer* 2007; 44:72-86.
2. Nagela S, Hirschmanna P, Dirnhofera S. Coexpression of CD44 variant isoforms and receptor for hyaluronic acid-mediated motility (RHAMM, CD168) is an International Prognostic Index and C-MYC gene status independent predictor of poor outcome in diffuse large B-cell lymphomas. *Experimental Hematology* 2010;38:38–45.
3. Sehn L, Berry B, Chhanabhai. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
4. Uzurov-Dinić V , Savić A , Lazarević T , Cemerikić-Martinović V , Agić D , Popović S . Prognostic factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Med Pregl* 62(3- 4): 171-176; 2009.
5. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive nonHodgkin's lymphoma: who has -high- risk disease? *Blood* 83(5): 1165-1173; 1994.
6. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*, 1998;206:475–81.
7. Thill R, Neuerburg J, Fabry U, et al. Comparison of findings with 18- FDG PET and CT in pretherapeutic staging of malignant lymphoma. *Nuklearmedizin*, 1997;36:234–9.
8. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94:429–33.
9. Kenneth F, Fischer R. Lymphomas. In: Beutler E, Coller B, Lictman M, Kipps T, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology* New York, Mc Graw Hill. 2001:1237-63.

10. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008 1; 112(12): 4384–99.
11. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1966.
12. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982;49:2112-35.
13. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
14. Gatter KC, Warnke RA. Diffuse large B-cell lymphoma. In: Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W., ed. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumours. Lyon: IARC, 2001:171-174.
15. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
16. Howlader N, Morton LM, Feuer EJ, Besson C, Engels A. Contribution of subtypes of non hodgkin lymphoma to mortality trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:174-9.
17. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press, 2001;171-6.
18. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J. Clin. Oncol.* 1998;16:2780-2795.
19. Engelhard M, Brittinger G, Huhn D, Gerhartz HH, et al. Subclassification of diffuse large B-cell lymphomas according to the Kiel

classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. *Blood* 1997;89:2291-2297.

20. Mann RB, Jaffe ES, Berard CW. Malign lymphomas. A conceptual understanding of morphologic diversity. A review. *Am J Pathol.* 1979;94:105-191.

21. Cleary ML, Trela MJ, Weiss LM, Warnke R, et al. Most null large cell lymphomas are B lineage neoplasms. *Lab Invest.* 1985;53:521-525.

22. Hsi ED. Hematopathology. 1th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007:259-82.

23. Fletcher CDM. Diagnostik Histopathology of Tumors. 3th Ed. Volüm II. Churchill Livingstone Elsevier, 2007;1260-2.

24. Lossos IS, Morgensztern D. Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):995-1007.

25. Harris NL, Stein H, Banks PM, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 1994; 435: 549-558.

26. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities. *Pathol. Int.* 2000;50:696-702.

27. Chan ACL, Chan JKC. Diffuse large B cell lymphoma, In Jaffe ES, Harris NL, Wardiman JW, Campo E. Hematopathology 1st ed. Elsevier, Saunders 2011; 349-382

28. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı; 2010.

29. Shenoy, Preen J., et al. "Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States." *Cancer* 117.11 (2011): 2530-2540.

30. Jaffe ES, Haris NL, Stein H, Wardiman JW. WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.

31. Hartge P, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Surv.* 1994;19-20:423-53.

32. De Roos AJ, Davis S, Colt JS, Blair A, Airola M, Severson RK, et al. Residential proximity to industrial facilities and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Environ Res.* Jan 2010;110(1):70-8.
33. Cohen M, Matteo E. Epstein–Barr virus presence in pediatric diffuse large B-cell lymphoma reveals a particular association and latency patterns: Analysis of viral role in tumor microenvironment. *Int. J. Cancer* 2012; 000: 000–000.
34. Castillo J, Beltran B, Miranda R, et al. Epstein-Barr virüs positive Diffuse Large B-cell lymphoma of the elderly: what we know so far *The oncologist* 2011;16:87-96.
35. SG. Fisher, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin’s lymphoma. *Oncogene* 2004;23, 6524–34.
36. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma—a review. *Acta Oncologica* 2006;45:3, 258-271.
37. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):796-803.
38. Bacon MC. Extranodal lymphomas. 2010;16-2, 82–98.
39. Willet EV, Morton LM, Hartge P, Becker N, Bernstein L, Boffetta P ve ark. Interlymp Consortium. Non-Nonhodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the Interlymp Consortium. *Int J Cancer* 2008;122:2062.
40. Boffetta P, van der Hel O, Krickler A, Nieters A, de Sanjosé S, Maynadié M ve ark. Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multipl myeloma-A multicentre European case-control study. *Int J Epidemiol* 2008;37:1080.
41. Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpes viruses. *Blood* 2009;113:1213.
42. Nemerow GR, Wolfert R, McNaughton ME, Cooper NR. Identification and characterization of the Epstein-Barr virus receptor on human B lymphocytes and its relation to teh C3d complement receptor (CR2). *J Virol* 1985;55:347.
43. Anderson M, Klein G, Ziegler J, Henle W. Association of the Epstein-Barr viral genomes with American Burkitt lymphoma. *Nature* 1976;260:357.

44. Okan V, Yilmaz M, Bayram A, Kis C, Cifci S, Buyukhatipoglu H ve ark. Prevalence of hepatitis B and C viruses in patients with lymphoproliferative disorders. *Int J Hematol* 2008;88:403.
45. de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM. Hepatitis C and non-Nonhodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:451.
46. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive therapy. *Am J Med* 1985;78:44.
47. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J ve ark. Autoimmune disorders and risk of non-Nonhodgkin lymphoma subtypes: A pooled analysis within the Interlymp Consortium. *Blood* 2008;111:4028.
48. Cuttner J, Spiera H, Troy K, Wallenstein S. Autoimmune disease is a risk factor for the development of Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Rheumatol.* 2005;32:1884-7.
49. Chang ET, Hjalgrim H, Smedby KE, Akerman M, Tani E, Johnsen HE, et al. Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 210–218.
50. Wolf-Peeters C, Tierens A, Achten R: Normal histology and immunoarchitecture of the lymphohemopoietic system. Ed:Knowles DM. 2nd Ed. P: 271-305.Lippincott, Williams&Wilkins 2001.
51. Morton, L.M., Wang, S.S., Devesa, S.S., Hartge, P., Weisenburger, D.D.,Linnet, M.S. (2006) Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 107 (1), 265-276.
52. Ansell SM, Armitage J. Non-hodgkin lymphoma:diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005;80(8):1087-1097.
53. Richardson ME, Chen QG, Filippa DA. Intermediate-to high-grade histology of lymphomas carrying t(14;18) is associated with additional nonrandom chromosome changes. *Blood*. 1987;70:444-447.
54. Winter JN, Andersen J, Variakojis D, Gordon LI, et al. Prognostic implications of ploidy and proliferative activity in the diffuse,aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1996;88:3919-3925.

55. Yunis JJ, Frizzera G, Oken MM, McKenna J, et al. Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma: a possible model for cancer. *N Engl J Med*. 1987; 316:79-84.
56. Isikdogan A, Ayyildiz O, Buyukcelik O, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol* 2004;83:265-9.
57. Lee WI, Lee JH, Kim IS, Lee KN, Kim SH. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma. *J Korean Med Sci* 1994;9:402-8.
58. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation- a population-based study of 1575 cases. *British Journal of Haematology* 2004;124:151-9.)
59. Herman TS, Hammond N, Jones SE, Butler JJ, Byrne GE Jr, McKelvey EM. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's Lymphoma: The Southwest Oncology Group experience. *Cancer* 1979;43:390.
60. Recht L, Straus DJ, Cirincioni C, Thaler HT, Posner JB. Central nervous system metastasis from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med* 1988;84:425.
61. Mackintosh FR, Colby TV, Podosky WJ, Burke JS, Hoppe RT, Rosenfelt FP ve ark. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982;49:586.
62. d'Amore F, Brinker H, Grønbaek K, Thorling K, Pedersen M, Jensen MK ve ark. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: A population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1673-84.
63. Bhatia S, Paulino AC, Buatti JM, Mayr NA, Wen BC. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phy* 2002;54:818-23.
64. Foon KA ve Fisher RI. Lymphomas, In: William's Haematology. Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, Eds. 5th edition, Mc Graw Hill, 2001.

65. Shipp MA, Harrington DP, Armitage JP et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's Lymphomas. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
66. Chemello D, Raupp-da-Rosa P, Teló G, Clausell N. Ventricular tachycardia associated with non-Hodgkin's lymphoma. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:132-4.
67. Marks JE, Moran EM, Griem ML, Ultmann JE. Extended mantle radiotherapy in Hodgkin's disease and malignant lymphoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974;121:772-88.
68. Engelen MA, Juergens KU, Breithardt G, Eckardt L. Interatrial conduction delay and atrioventricular block due to primary cardiac lymphoma. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:926.
69. Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer treatment*. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1995; 951-979
70. Horning JH. Hodgkin Lymphoma. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-hill. 2001;1215-1235.
71. *Williams Hematology*, 8th ed. Part XI: Malignant Lymphoid Diseases 2010;1547-63.
72. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF et al. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1998;31(3-4):351-7.
73. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94.
74. Conconi A, Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Bernasconi A, Mingrone W et al. Prognostic models for diffuse large B cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2000;18(2):61-73.
75. Intratumorachai T, Rotnakkarin P, Sutcharitchan P, Wannagraroj P. Prognostic significance of the immunophenotype versus the International Prognostic Index in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4(1):52-5.

76. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258-65.
77. Barista I. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2009;(2):40-9
78. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
79. Ar MC. Lenfomalara Genel Bakış. Türk Hematoloji Derneği, HematoLog 2013.
80. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403:503-511.
81. Shenkier, T.N., Voss, N., Fairey, R., Gascoyne, R.D., Hoskins, P., Klasa, R. ve diğerleri. (2002) Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol*, 20 (1), 197-204.
82. Cortelazzo, S., Rossi, A., Roggero, F., Oldani, E., Zucca, E., Tondini, C. ve diğerleri. (1999) Stage-modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). *Ann Oncol*, 10 (12), 1433-1440.
83. Cortelazzo, S., Rossi, A., Oldani, E., Motta, T., Giardini, R., Zinzani, P.L. ve diğerleri. (2002) The modified International Prognostic Index can predict the outcome of localized primary intestinal lymphoma of both extranodal marginal zone B-cell and diffuse large B-cell histologies. *Br J Haematol*, 118 (1), 218-228.
84. Ziepert, M., Hasenclever, D., Kuhnt, E., Glass, B., Schmitz, N., Pfreundschuh, M. ve diğerleri. (2010) 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*, 28 (14), 2373-2380.
85. Sehn, L.H., Berry, B., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K., Hoskins, P. ve diğerleri. (2007) 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*, 109 (5), 1857-1861.

86. Advani, R.H., Chen, H., Habermann, T.M., Morrison, V.A., Weller, E.A., Fisher, R.I. ve diğerleri. (2010) Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). *Br J Haematol*, 151 (2), 143-151.

87. Bari, A., Marcheselli, L., Sacchi, S., Marcheselli, R., Pozzi, S., Ferri, P. ve diğerleri. (2010) Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol*, 21 (7), 1486-1491.

88. Lenz, G., Wright, G., Dave, S.S., Xiao, W., Powell, J., Zhao, H. ve diğerleri. (2008) Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*, 359 (22), 2313-2323.

89. Iqbal, J., Meyer, P.N., Smith, L.M., Johnson, N.A., Vose, J.M., Greiner, T.C. ve diğerleri. (2011) BCL2 predicts survival in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like therapy and rituximab. *Clin Cancer Res*, 17 (24), 7785-7795.

90. Hunt KE, Reichard KK. Diffuse large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 118-24.

91. Colomo L,Guillermo A,Perals M, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 101:78-84.

92. Zinzani P, Dirnhofer S, Sabattini E, et al. Identification of outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma: Immunohistochemical profiling of homogeneously treated de novo tumors with nodal presentation on tissue micro-arrays. *Haematologica* 2005; 90:341-347.

93. Reed J.C:Cytochrome c:can't live with it- can't live without it. *Cell* 1997;91:559.

94. Sjö LD, Poulsen CB, Hansen M, Moller MB, Ralfkiaer E. Profiling of diffuse large B- cell lymphoma by immunohistochemistry: identification of prognostic subgroups. *Eur J Haematol* 2007; 79: 501-507.

95. Poulsen CB, Borup R, Nielsen FC, Borregaard N, et al. Microarray- based classification of Diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2005; 74: 453-465.
96. Hans C, Weisenburger D, Greiner T, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282.
97. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983 Jan 15;31:13-20.
98. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. **2000** Mar;182:311-22.
99. Huisman MA, De Heer E, Grote JJ. Cholesteatoma epithelium is characterized by increased expression of Ki-67, p53 and p21, with minimal apoptosis. *Acta Otolaryngol* **2003**;123:377-82.
100. Sanchez E, Chacon I, Plaza MM, Munoz E, et al. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma is dependent on the relationship between different cell- cycle regulator proteins. *J Clin Oncol* 1998;16:1931-1939.
101. Patruno R, Zizzo N, Microvaskuler density and endotelial area correlate with Ki-67 proliferative rate in the canine Non-Hodgkin's lymphoma spontaneous model. *Leukemia&Lymphoma*, June **2006**;47(6) :1138-1142
102. Rosenwald A. Burkitt lymphoma versus diffuse large B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 19(Supplement 4): iv67-iv69, **2008**
103. Koda M, Sulkowski S, Kanczuga-Koda L, Surmacz E, Sulkowska M. **Expression of ERalpha, ERbeta and Ki-67 in primary tumors and lymph node metastases in breast cancer.** *Oncol Rep*. 2004;11:753-9.
104. Couderc B, Dujols J, Mokhtari F, Norkowski J, Slawinski J, Schlaifer D. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;35(1):33-48.
105. Bragg DG, Radiology of the lymphomas. *Current Problems Diagnostic Radiology* 1987;16:177-206.
106. Golding SJ. Use of imaging in the management of lymphoma. *British Journal of Hospital Medicine* 1989;41:152-7.

- 107.** Musumeci R, Tesoro-Tess JD. New imaging techniques in staging lymphomas. *Current Opinion in Oncology* 1994;6:464–9.
- 108.** Rankin SC. Assessment of response to therapy using conventional imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003;30:56-64.
- 109.** Nyman RS, Rehn SM, Glimelius BL, et al. Residual mediastinal masses in Hodgkin disease:prediction of size with MR imaging. *Radiology* 1989;170:435-40.
- 110.** Negendank WG, al-Katib AM, Karanes C, Smith MR. Lymphomas: MR imaging contrast characteristics with clinical-pathologic correlations. *Radiology* 1990;177:209-16.
- 111.** Glazer HS, Lee JK, Levitt RG, et al. Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MR imaging. *Radiology* 1985;156:721-6.
- 112.** Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. *J Nucl Med* 2009;50(1):21-30.
- 113.** Moran EM, Ultmann JE, Ferguson DJ, Hoffer PB, Ranniger K, Rappaport H. Staging laparotomy in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer Suppl.* 1975 Mar;2:228-236.
- 114.** Edwards CL, Hayes RL. Tumor Scanning with ⁶⁷Ga Citrate. *J Nucl Med* 1969;10(2):105-103.
- 115.** Nejmeddine F, Caillat-Vigneron N, Escaig F, et al. Mechanism involved in gallium-67 (Ga-67) uptake by human lymphoid cell lines. *Cellular and Molecular Biology* 1998;44:1215-20.
- 116.** Seam P, Juweid M.E, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007;110:3507–16.
- 117.** Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1844-1854.
- 118.** Ter-Pogossian MM. The origins of positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 1992;22: 140-9.
- 119.** Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Lenfoma Görüntülemesi: Nükleer Tıp. Leonard PJ, Coleman M (editörler.). *Hodgkin's and _non-Hodgkin's Lymphoma.* (Sakallıoglu B, çev) İstanbul:A.C.T Medikal İletişim Yayın organı;2007.363-412.

- 120.** Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct Comparison of FDG PET and CT Findings in Patients with Lymphoma: Initial Experience. *Radiology* 2005;37:1038–45.
- 121.** Raanani P, Shasha Y, Perry C, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Annals Oncology*. 2006;17:117–22.
- 122.** la Fougere C, Hundt W, Bröckel N, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006;33:1417-25.
- 123.** Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C et al. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Annals of Hematology* 2006;85:759–67.
- 124.** Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, et al. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Molecular Imaging and Biology* 2004;6:411–6.
- 125.** Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2004;31:325-329.
- 126.** Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:571–8.
- 127.** Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, et al. 18-F-fluorodeoxyglucose- positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *Blood* 1998;16:603–9.
- 128.** Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2007;48(6):932-45.
- 129.** Ansell SM, Armitage JO. Positron emission tomographic scans in lymphoma: convention and controversy. *Mayo Clin Proc* 2012;87:571- 80.

- 130.** Hamilton R, Andrews I, McKay P, Leach M. Loss of utility of bone marrow biopsy as a staging evaluation for Hodgkin lymphoma in the positron emission tomography-computed tomography era: a West of Scotland study. *Leukemia Lymphoma* 2013;55:1049-52.
- 131.** Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, et al. Maximum standard uptake value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a prognostic factor for progression-free survival of newly diagnosed patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2013;92:239-44.
- 132.** Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F- FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med* 2013;54:1244-50.
- 133.** Stéphane V, Samuel B, Vincent D, et al. Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas. *Eur J Radiol* 2013;82:2011-7.
- 134.** Barrington S, Scarsbrook A. Evidence based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom. London: The Royal College of Physicians and The Royal College of Radiologists;2012.
- 135.** Schöder H, Noy A, Gönen M, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:4643–51.
- 136.** Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
- 137.** 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* 1989;7:1630-6.
- 138.** Armitage JO, Cheson BD, Interpretation of clinical trials in diffuse large cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1988;6: 1335-47
- 139.** Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D et al. Rituximab (anti- CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or

refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998;92: 1927 – 1932

140. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM ve ark. Chemoterapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localised intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21- 6.

141. Tilly H, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v172-174.

142. 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.* **2002**; 346:1937-1947

143. Fisher RI,Gaynor ER,Dahlberg S et all:Comparison of a standart regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N.Eng J Med.***1993**;328:1002-1006

144. MH, T., ed. *Non-Hodgkin Lenfoma*. Mayo Clinic Internal Medicine: Concise Textbook Türkçe, ed. A. K. Thomas MH. 2009, Mayo Clinic Scient ific Press an Informa Healthcar. 366

145. Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR, Taghipour G, Lazarus HM, Rizzo JD ve ark. Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation. *J clin Oncol* 2003;21:3744-55.

146. Gordon LI,Harrington D,Anderson J et al:Comparison of a second generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standart regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's Lymphoma.*N Engl J Med* **1992**;327:1342-1349

147. Cooper IA,Wolf MM,Robertson TI,et al.Randomised comparison of MACOP-B and CHOP in patients with intermediate grade non-Hodgkin's Lymphoma.*J Clin Oncol* **1994**;12;769-778.

148. Cheson, B.D., et al., Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*, 2014.

- 149.** Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8: 288–334.
- 150.** Jost L, ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 2):ii55–6.
- 151.** Lee HY, Hyun SH, Lee KS, Kim BT, Kim J, Shim YM, Ahn MJ, Kim TS, Yi CA, Chung MJ. Volume-based parameter of 18F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2787–2794.
- 152.** Arslan N, Tuncel M, Kuzhan O, Alagoz E, Budakoglu B, Ozet A, Ozguven MA. Evaluation of outcome prediction and disease extension by quantitative 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose with positron emission tomography in patients with small cell lung cancer. *Ann Nucl Med.* 2011;25:406–413.
- 153.** Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Rohren EM, Raymond AK, Lewis VO, Anderson PM, Bassett RL, Jr, Harrell RK, Marom EM. 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med.* 2009;50:340–347.
- 154.** Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, De Luca S, Fabbicini R, Catalano L, Pane F, Salvatore M, Pace L. Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *J Nucl Med.* 2012;53:1829–1835.
- 155.** Knowles DM. Immunophenotypic markers useful in the diagnosis and classification of hematopoietic neoplasms. In: Knowles DM. 2th ed. Neoplastic hematopathology. Philadelphia: Lippincott Williams&Winkins, 2001;93-226.
- 156.** Muris JJ, Meijer CJ, Vos W, van Krieken JH, Jiwa NM, Ossenkoppele GJ ve ark. Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol* 2006; 208:714-23.
- 157.** McClure RF, Remstein ED, Macon WR, Dewald GW, Habermann TM, Hoering A ve ark. Adult B-cell lymphomas with burkitt-like morphology are

phenotypically and genotypically heterogeneous with aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1652-60.

158. Zhou M, Chen Y, Huang H, Zhou X, Liu J, Huang G. Prognostic value of total lesion glycolysis of baseline ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016.

159. Huang H, Xiao F, Han X, Zhong L, Zhong H, Xu L, Zhu J, Ni B, Liu J, Fang Y, Zhang M, Shen L, Wang T, Liu J, Shi Y, Chen Y, Zheng L, Liu Q, Chen F, Wang J. Correlation of pretreatment 18F-FDG uptake with clinicopathological factors and prognosis in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Nucl Med Commun*. 2016 Jul;37(7):689-98.

160. Deng SM, Zhang W, Zhang B, Chen YY, Li JH, Wu YW. Correlation between the uptake of 18F-fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) and the expression of proliferation-associated antigen Ki-67 in cancer patients: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0129028.

161. Chihara D, Oki Y, Onoda H, Taji H, Yamamoto K, Tamaki T, Morishima Y. High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol* 2011; 93:502–508.

162. Hirose Y, Suefuji H, Kaida H, Hayakawa M, Hattori S, Kurata S, et al. Relationship between 2-deoxy-2-[(18F)]-fluoro-d-glucose uptake and clinicopathological factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014; 55:520–525.

163. Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, Sakata S, Tateishi U, Tanaka M, et al. SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010; 51:279–283.

164. Papajík T, Mysliveček M, Sedová Z, Buriánková E, Procházka V, Koranda P, et al. Standardised uptake value of ^{18}F -FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2011; 86:32–37.

- 165.** Gallamini A, Kostakoglu L. Metabolic Tumor Volume: We Still Need a Platinum-Standard Metric. *J Nucl Med.* 2017 Feb;58(2):196-197.
- 166.** Schöder H, Moskowitz C. Metabolic Tumor Volume in Lymphoma: Hype or Hope? *J Clin Oncol.* 2016 Sep 6.
- 167.** Meignan, M., et al., Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2009. 50(8): p. 1257-60.



10. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

1026



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

24.07.2017

Sayı : 70904504/ 267
Konu :

Sayın
Prof.Dr.Levent ÜNDAR
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz, "Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Olgularında Tümör Metabolik Aktivitesi (PET/BT-SUVmax) ve Ki-67 Proliferasyon İndeksi Arasındaki Olası İlişkinin Araştırılması" adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Levent ÜNDAR

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel : (242)249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2017

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Levent ÜNDAR
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Olgularında Tümör Metabolik Aktivitesi (PET/BT-SUVmax) ve KI-67 Proliferasyon İndeksi Arasındaki Olası İlişkinin Araştırılması
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 444	Tarih: 19.07.2017
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Oğr.Gör.Dr.Mustafa Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Necmiye HADİMOĞLU
Üye

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye

Doç.Dr.Bülsem ÖZGE BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Oğuz DÜRSÜN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)

Yrd.Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)