



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA
TANI ANI KARACİĞER VE DALAK FDG
UPTAKE (SUV-MAX) DÜZEYİNİN TEDAVİ
BAŞARISI VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Aysel Ünver Özkahraman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA
TANI ANI KARACİĞER VE DALAK FDG
UPTAKE (SUV-MAX) DÜZEYİNİN TEDAVİ
BAŞARISI VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Aysel Ünver Özkahraman

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Hilmi Doğu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübesini bize aktarmaktan çekinmeyen, her konuda yardım ve desteğini hissettiren, her zaman hoşgörü ile yaklaşan değerli hocam sayın Uzm. Dr. Hayri POLAT'a, deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Tezimin fikir aşamasından son noktasına kadar yanımda olan geniş bilgi birikimi, deneyimi, hoşgörüsü ile desteğini benden esirgemeyen ve tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında bana zaman ayıran tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mehmet Hilmi DOĞU hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez verilerim için gerekli olan nükleer tıp verilerini düzenleyen sayın Uz. Dr. Göksel ALÇIN'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bana çok şey öğreten kıdemlilerim Uz. Dr. Yağmur BAŞHAN, Uz. Dr. Nurettin COŞKUN, Uz. Dr. İdris BABAT, Uz. Dr. Rabia ABUL' a, aynı kliniğe beraber başladığımız, birbirimizi hep desteklediğimiz sevgili eşkıdemim Dr. Zahide ÖNAL'a ve biricik çömezim Dr. V. Bilgehan BEZİRHAN'a 2 Dahiliye Kliniği'nde geçirdiğimiz güzel günler için teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığa ilk başladığım günden beri dostluklarını ve desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşkıdemlerim başta Dr. Banu Betül KOCAMAN olmak üzere, Dr. Goncagül UÇAR, Dr. Selman BARAN'a ve beraber çalıştığımız iyi ki hayatıma girmişler dediğim sevgili arkadaşlarım Dr. Ezgi TÜRKÖĞLU, Dr. Esma Nur SAĞLAM, Uz. Dr. Hülya Nur ÖZGE, Dr. Merve POLAT ve Dr. Burçak KARA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde en büyük payı olan, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim başta canım annem, babam olmak üzere sevgili kardeşlerime, tüm aileme ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Süleyman ÖZKAHRAMAN'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aysel ÜNVER ÖZKAHRAMAN

İSTANBUL/2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patogenez ve Etyoloji.....	3
2.1.4. Klinik Özellikler.....	4
2.1.5. Tanı ve Evreleme	5
2.1.6. Prognoz	9
2.1.7. Tedavi.....	12
2.1.8. Tedavi Yanıt Değerlendirilmesi ve Takip.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI VE VERİ TOPLAMA....	19
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ	19
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ	20
3.4. ETİK KURUL ONAYI	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	34
7. KAYNAKLAR	35
8. ÖZGEÇMİŞ.....	43
9. EKLER.....	45

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Ann-Arbor evreleme sistemi.....	8
Tablo 2. Lugano evreleme sistemi	8
Tablo 3. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu.....	9
Tablo 4. International Prognostic Index (IPI) skollama sistemi	10
Tablo 5. International Prognostic Index (IPI) skollama sisteminin prognoz üzerine etkisi	10
Tablo 6. Revize Edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) skollama sistemi..	11
Tablo 7. Revize Edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) skollama sisteminin prognoz üzerine etkisi	11
Tablo 8. National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) skollama sistemi.....	12
Tablo 9. National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) skollaması sisteminin prognoz üzerine etkisi	12
Tablo 10. Deauville kriterleri	15
Tablo 11. Lugano revize yanıt kriterleri.....	16
Tablo 12. Demografik, klinik bulgular ve laboratuvara ait veriler.....	22
Tablo 13. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupların kıyaslanması	25
Tablo 14. Sağ kalım süresinin her iki karaciğer grubuyla kıyaslanması.....	26
Tablo 15. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupların kıyaslanması	28
Tablo 16. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupların sağkalım süresinin kıyaslanması.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Lenfomada lenf nodu bölgeleri.....	6
Şekil 2. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta lökosit ve nötrofilin kıyaslanması.....	24
Şekil 3. Sağkalım süresinin her iki karaciğer grubunda kıyaslanması.....	26
Şekil 4. Sağkalım süresinin her iki dalak grubunda kıyaslanması.....	29



SİMGELER VE KISALTMALAR

BCCA: British Columbia Cancer Agency

BEAM: Karmustin, Etoposid, Siterabin, Melfalan

BT: Bilgisayarlı tomografi

CEOP: Siklofosamid, Etoposid, Vinkristin, Prednizon

CEPP: Siklofosamid, Etoposid, Prokarbezin, Prednizon

CRP: C reaktif protein

DBHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DHAP: Deksametazon, Yüksek doz siterabin, Sisplatin

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EPOCH: Etoposid, Prednizolon, Onkovin, Siklofosamid, Hidroksidaunorubisin

ESHAP: Etoposid, Metilprednizolon, Yüksek doz siterabin, Sisplatin

ESR: Sedimantasyon

F-18 FDG-PET: Flor-18 Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

GDP: Gemsitabin, Deksametazon, Sisplatin

GIS: Gastrointestinal Sistem

ICE: İfosamid, Karboplatin, Etoposid

IPI: International Prognostic Index

KT: Kemoterapi

LDH: Laktat dehidrogenaz

MR: Manyetik Rezonans

NCCN: National Compherensive Canser Network

NHL: Non Hodgkin Lenfoma

OKİT: Otolog kemik iliği transferi

RCHOP: Ritüksimab, Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon

R-IPI: Revize International Prognostic Index

RT: Radyoterapi

SSS: Santral Sinir Sistemi

SUVmax: Maximum Standart Uptake Value

TART: Tutulu alan radyoterapisi

YDK: Yüksek doz kemoterapi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Non Hodgkin Lenfoma'nın en sık görülen agresif formudur. Tedavi edilmediği takdirde oldukça agresif seyreder ve beklenen yaşam süresi oldukça kısaldır. Kombinasyon kemoterapisi ile uzun yıllardır tedavi edilmekte, Ritüksimab eklendikten sonra tedavi yanıtında belirgin artış ve sağkalım üzerine olumlu etkisi izlendikten sonra R-CHOP immunokemoterapisi DBBHL'nin standart tedavisi haline gelmiştir. DBBHL hastalarında prognoz ve sağkalımı öngören prognostik sınıflamalar (IPI, R-IPI, NCCN-IPI) mevcut ancak daha kolay, ucuz, hızlı, uygulanabilir, prognozu ve sağkalımı daha iyi gösteren prognostik faktörler bulmak için birçok çalışma yapılmaktadır.

Çalışmamızda amacımız DBBHL tanılı hastalarda tanı anı çekilen FDG-PET/BT görüntülemesindeki karaciğer ve dalak SUVmax düzeyine göre ayrılan düşük ve yüksek SUVmax grupları arasında prognoz, tedavi yanıtı, nüks ve sağkalım açısından olası ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği bölümünce takipli DBBHL tanılı hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan 77 vaka çalışmaya uygun görülmüştür. Hastaların tanı anı yaşı, cinsiyeti, laboratuvar verileri, PET/BT karaciğer -dalak SUVmax düzeyleri, Ann Arbor evresi, ECOG skalası, ektranodal tutulum varlığı, B semptomu varlığı, IPI skoru, tedavi yanıtları, takip süreleri, nüks ve genel sağkalım durumları kaydedilmiştir.

Bulgular: Karaciğer ve dalak düşük ve yüksek SUVmax grupları arasında IPI skoru, 4 kür klasik R-CHOP kemoterapisi sonrası tedavi yanıtı, nüks ve sağkalım açısından anlamlı istatistik fark saptanmamıştır. Karaciğer SUVmax yüksek olan grupta lökosit ve nötrofil değeri karaciğer SUVmax düşük olan gruptan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Karaciğer SUVmax yüksek olan grupta düşük olan gruba kıyasla dalak SUVmax değerleri daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Karaciğer ve dalak SUVmax düzeylerinin prognostik gösterge, tedavi yanıtını ve sağkalımı öngörmede belirteç olarak kullanılamayacağı saptanmıştır. Bu sonuçların genellenebilmesi ve desteklenmesi için daha fazla hasta sayısını içeren, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, PET/BT görüntüleme, Fluorodeoksiglukoz (FDG), Prognostik faktör



ABSTRACT

Introduction and objective: Diffuse large B-cell lymphoma is the most common aggressive form of non-Hodgkin's lymphoma. If untreated, it is very aggressive and expected lifespan is quite shortened. R-CHOP immunochemotherapy has become the standard treatment of DLBCL after the observation of a marked increase in treatment response and a positive effect on survival with the addition of rituximab to the treatment of DLBCL, which has been treated by combination chemotherapy for many years. There are many prognostic classifications (IPI, R-IPI, NCCN-IPI) that predict prognosis and survival in DLBCL patients; however, numerous studies have been conducted to find easier, cheap, fast and applicable prognostic factors that better predict prognosis and survival.

The aim of our study was to investigate the potential correlation between low and high SUVmax groups, which are divided according to the liver and spleen SUVmax value on FDG-PET/CT imaging taken in DLBCL patients at the time of diagnosis, in terms of prognosis, treatment response, recurrence and survival.

Materials and Methods: In our study, the files of patients with the diagnosis of DLBCL who were followed up by the Department of Hematology of Istanbul Training and Research Hospital were retrospectively analyzed. Seventy-seven patients who met the inclusion and exclusion criteria were evaluated to be eligible for the study. The age, sex, laboratory data, PET/CT liver-spleen SUVmax levels, Ann Arbor stage, ECOG scale, presence of extranodal involvement, presence of B symptom, IPI score, treatment responses, follow-up periods, recurrence and overall survival status of the patients at the time of diagnosis were recorded.

Results: There was no statistically significant difference between the low and high liver and spleen SUVmax groups in terms of IPI score, treatment response after 4 cycles of classical R-CHOP chemotherapy, recurrence and survival. Leukocyte and neutrophil values were significantly lower in the high liver SUVmax group than in

the low liver SUVmax group. Spleen SUVmax values were higher in the high liver SUVmax group than in the low liver SUVmax group.

Conclusion: It was determined that liver and spleen SUVmax levels cannot be used as a prognostic indicator or a marker predictive of treatment response and survival. There is a need for prospective and multicentre studies with larger sample size in order to generalize and support these results.

Keywords: Diffuse Large B Cell Lymphoma, PET/CT imaging, Fluorodeoxyglucose, Prognostic factor



1. GİRİŞ VE AMAÇ

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) tüm NHL'nin %30-40'ını oluşturan büyük ve transforme B hücrelerden meydana gelen, heterojen bir tümör grubudur [1]. İnsidansı yaşla artar ve ortalama tanı yaşı altmış dördtür [2]. De novo olarak ortaya çıkabileceği gibi indolent lenfomalardan da histolojik olarak transforme olabilir. Hastalık tipik olarak sistemik semptomlarla ilişkili, hızlı büyüyen nodal veya ektranodal kitle şeklinde ortaya çıkar [3].

Diffüz büyük B hücreli lenfomada 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 prognozun öngörülmesinde en sık kullanılan ilk 1993' de tanımlanan sonrasında revize edilen; Uluslararası Prognoz Skalası 'International Prognostic Index (IPI)' dir [4-6]. Klinik olarak IPI veya Revize IPI (R-IPI) skorlama sistemi prognozu belirlemek için kullanılmaktadır. Her zaman bu klinik parametreler ve IPI skoru prognozu belirlemede yeterli olamamaktadır [7].

Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı olguların evrelendirilmesinde tek başına flor-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (F18 FDG PET) veya bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanılması yerine, en yararlı yöntem FDG PET/BT kabul edilmektedir [8-10]. Tedavi esnasında ara değerlendirme olarak veya bitiminde hastalığın tedaviye verdiği yanıtı tespit etmede, tedavi sonrası rezidü kitlelerdeki canlı tümör odaklarının ortaya konmasında, tümörün biyolojik agresifliğinin ve prognozun tahmin edilmesinde de metabolik natürü nedeniyle FDG-PET/BT, diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha duyarlı bulunmuştur [11].

Diffüz büyük B hücreli lenfoma kombinasyon kemoterapisi ve beraberinde ritüksimab ile kür sağlanabilir. Ancak tedavisiz bırakılırsa 1 yıldan az yaşam süresine sahip agresif bir hastalıktır. Lokalize hastalık için 3 kür ritüksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) ve tutulan alan radyoterapisi (TART) veya 6 kür R-CHOP tedavisi önerilmektedir. İleri evre DBBHL'da önerilen tedavi şekli 6-8 kür R-CHOP uygulamasıdır [12].

Çalışmamıza İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde Ocak 2009 ve Ocak 2019 yılları arasında DBBHL tanısı almış ve takibi hastanemizde yapılan dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan tüm hastalar alınmıştır.

Çalışmamızda DBBHL tanılı hastaların tanı anı PET/BT' de ki karaciğer ve dalak FDG uptake düzeyi yani maximum standard uptake value (SUVmax) ile IPI skorlama sistemi, 4 kür klasik R-CHOP tedavisi sonrası tedavi yanıtı (PET/BT ile değerlendirilmiştir), tedavi bittikten sonra takibinde nüks varlığı ve sağ kalım arasında bir ilişki olup olmadığı incelenecektir. Böylece karaciğer ve dalak SUVmax düzeylerinin; yeni bir prognostik gösterge olarak, interim PET ile değerlendirilen tedavi yanıtının öngörülmesinde, tedavi direnci, nüks ve sağkalım hakkında tedavi öncesi, tanı anında erken bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı ortaya konulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

2.1.1.Tanım

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, neoplastik diffüz B hücrelerin proliferasyonu ile karakterize agresif bir hastalıktır [13]. Köken aldığı hücreye atfen germinal merkezli B hücre benzeri tip ve aktive B hücre benzeri tip DBBHL olmak üzere iki alt grupta değerlendirilir [14].

2.1.2. Epidemiyoloji

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Non Hodgkin Lenfoma serilerinde değişkenlik göstererek % 30-58'ini oluşturur [15]. Çoğu NHL gibi DBBHL'da erkeklerde daha çok görülür ve hastaların %55'i erkektir. Avrupa Birliği ülkelerinde yılda 3-4/ 100,000 yeni olgu bildirimini olup, insidansı yaşlanma ile beraber artış göstermektedir. 35-59 yaş arasında 0,3/ 100.000/ yıl iken, 80 -84 yaş arasında 26,6/ 100.000/ yıl olarak artış göstermektedir. [13]. Tüm hastalarda median tanı yaşı 64'tür [16].

2.1.3. Patogenez ve Etyoloji

Diffüz büyük B hücreli lenfomanın moleküler patogenezini, germinal ve post-germinal B hücre kaynaklı bir malign klonun dönüşümü ve ekspansiyonu ile sonuçlanan karmaşık, çok aşamalı bir işlemdir. Bu yoldaki bazı adımlar açıklanmış olsada çoğu bilinmemektedir. En iyi karakterize edilmiş onkojenik olaylar, çoğu başka NHL varyantlarında da görülen bcl6, bcl2, myc'dir [17]. Etyolojisi tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Sıklıkla de novo gelişir ancak kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, folliküler lenfoma veya marjinal zon lenfoma gibi daha düşük dereceli lenfomaların transformasyonu ile de meydana gelebilir [18].

Kimyasal maddelerin kullanımında artış, sigara ve diğer toksik maddeler suçlanmakla beraber rolü net olarak gösterilememiştir. Bununla birlikte, özellikle bazı enfeksiyonlar ve immünsuprese kişiler yatkınlık oluşturmaktadır. Mekanizması ise tam olarak ortaya konulamamıştır [19].

2.1.4. Klinik Özellikler

Hastalık tipik olarak hızlı büyüyen nodal veya ektranodal kitle şeklinde ortaya çıkmaktadır [20]. Tutulan lenf nodu bölgesi sıklıkla boyun, mediasten ya da abdomendedir. Ektranodal tutulum vakaların yaklaşık %40'ında görülmektedir. Ektranodal tutulum olarak en sık gastrointestinal sistem (GİS) etkilenmekte olup testis, tiroid, tükrük bezleri, tonsiller, deri, karaciğer, meme, nazal kavite, paranasal sinüs ve santral sinir sistemi (SSS) diğer sık etkilenen organlar arasındadır [21]. Ancak başvuru sırasında kemik iliği ve/veya periferik kan tutulumu nadirdir [22]. Hastaların yaklaşık %30'unda sistemik B semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) görülür [23].

Non Hodgkin Lenfoma'ların %15'inde veya ektranodal lokalizasyonun %30-40'ında gastrointestinal tutulum eşlik edebilir. Karın içi tutulumda karın ve bel ağrısı, dolgunluk hissi, barsak motilitesi değişiklikleri, kanama öyküsü gibi semptomlar ortaya çıkar. Olguların %5'i primer gastrik lenfoma şeklinde dikkati çeker. İnce barsak tutulumu gastrik tutulumdan sonra ikinci sırayı alır, çoğunlukla multifokaldir ve Waldeyer halkası tutulumu ile birlikte görülür. Rektum ve kolon tutulumu daha az görülür [24]. DBBHL'de karaciğer tutulumu oldukça nadirdir, genelde tek veya multipl kitle görünümü mevcuttur. Diffüz infiltrasyona bağlı karaciğer yetmezliği ise oldukça az oranda görülmektedir [25].

Ektranodal hastalık ile başvuran vakaların %5-15'de SSS tutulumu görülebilir. Bu hastalarda kemik iliği tutulumu daha siktir. Genelde agresif seyir söz konusudur. Epidural, testis, paranasal tutulum, orbita tutulumu ile birliktelik daha siktir. 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 paraliziyeye neden olur. Leptomeningeal yayılım kranial sinir paralizisi, 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 human immunodeficiency virus (HIV) pozitifliği ile birlikte olup agresif seyir gösterir. Lenfomada nadirde olsa myastenia gravis, serebellar dejenerasyon, periferik

nöropati, transvers myelit gibi paraneoplastik nörolojik tabloda ortaya çıkabilir [26-28].

Paranasal sinüs tutulumu rastlanabilecek ektranodal tutulum alanlarından biridir. Ağrı, şişlik, burun kanaması, burun akıntısı ve solunum yolu obstrüksiyonu görülebilmektedir. Paranasal sinüs tutulumu olan olgularda SSS yayılımı daha sık görülebilmektedir [29].

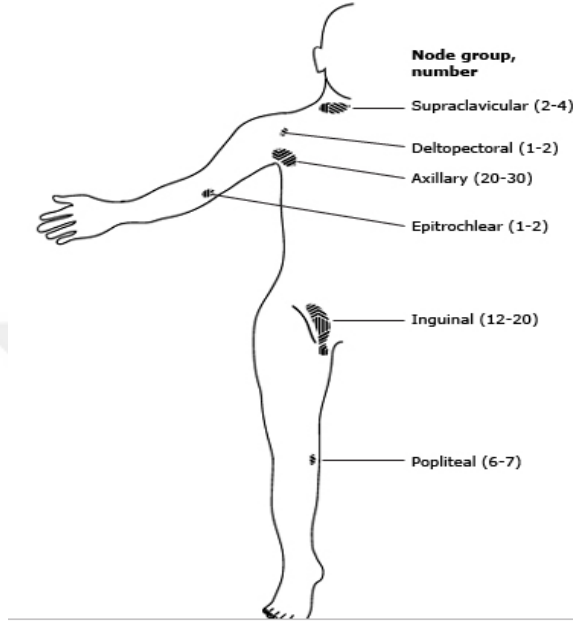
Akciğer tutulumunda hastada öksürük, göğüs ağrısı olabilir. Hasta asemptomatik olsa bile akciğer grafisinde kitle görülebilir. Hasta nefes darlığı, boyun venlerinde şişme gibi süperior vena kava sendromu semptomları ile de başvurabilir. Hodgkin hastalığının aksine (%11,6) NHL'da akciğer tutulumu daha seyrek görülür (%3,7). Vena Kava Süperior Sendromu ile başvuru tüm lenfomaların %3,9'unda, DBBHL'ların %7'sinde görülür. Plevral efüzyon ileri evre hastalarda nadir olmayan bir komplikasyondur [23, 30].

Daha az sıklıkla genitoüriner sistem tutulumu, böbrek, testis ve over bölgesinde kitleler izlenmektedir. Meme tutulumu oldukça nadirdir [31, 32].

2.1.5. Tanı ve Evreleme

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 ektranodal hastalık varlığı veya bir organın fonksiyon bozukluğu araştırılmalıdır. Tüm lenf nodu bölgeleri muayene edilmeli, karaciğer ve dalak boyutları not edilmelidir. 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 infraklavikuler, aksiler, pektoral, mediastinal, sağ ve sol hiler lenf nodları, epitrokleal, 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.

Orofarengeal bölgenin muayenesi de ihmal edilmemelidir. Cilt muayenesi unutulmamalı ve nörolojik muayene mutlaka değerlendirilmelidir (Şekil 1) [33-34].



Şekil 1. Lenfomada lenf nodu bölgeleri

Tanıda eksizyonel lenf düğümü biyopsisi altın standarttır. Seçilmiş bazı acil tedavi endikasyonu olanlarda trucut/core veya iğne biyopsi uygulanabilir. Alınan bu biyopsi materyalleri deneyimli patologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü 'nün 2016'da revize edilen son sınıflamasına göre sonuçlandırılmalıdır [35]. Tanı için materyallerden histolojik, immüfenotipik, immünhistokimyasal gereğinde sitogenetik ve moleküler analizler yapılması gerekmektedir [21].

Tanı sonrasında evreleme ve tedavi planlama için laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır. Hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, elektrolitler, C reaktif protein (CRP), sedimentasyon (ESR), serum beta 2 mikroglobulin, immunglobulin düzeyleri, protein elektroforezi ve viral seroloji paneli (Hepatit B, Hepatit C, HIV) çalışılmalıdır. Kemik iliği tutulumu için kemik iliği aspirasyon ve biyopsi incelemeleri yapılmalıdır. Nörolojik

belirti ve bulgular mevcutsa beyin manyetik rezonans (MR) ya da BT ile değerlendirilmelidir. Tedavinin antrasiklin bazlı olması ve doz bağımlı kardiyak toksisitesi nedeniyle ekokardiyografi ile kalbin değerlendirilmesi gereklidir. Tedavi öncesi doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi yapılmalıdır [36].

Evreleme amaçlı boyun, toraks ve abdominopelvik bölgeyi içine alan PET/BT çekilmelidir. Günümüzde F-18 ile işaretli deoksiglukoz (FDG)-PET görüntüleme lenfomaların evrelendirilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, yeniden evrelendirilmesi, malign transformasyonun belirlenmesi ve tedavi sonrası izlemde yaygın olarak kullanılmaktadır. Güncel PET kameralarda sistem içerisine multidedektör spiral BT 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 duyarlılık daha fazla elde edilmektedir [37-41]. SUVmax, istenilen alandaki maksimum FDG konsantrasyonunun tüm vücuttaki ortalama FDG konsantrasyonuna oranıdır. Bu parametre FDG tutulumunun yarı nicel ölçümü olup PET yorumlanmasında önem taşımaktadır. 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 değeridir. Gürültüden fazla etkilenir ve genelde gerçek değerinin altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir [42].

Diffüz büyük B hücreli lenfomada evreleme amacıyla Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemi tümörün nodal/ekstranodal bölge sayısına ve lokalizasyonuna dayanmaktadır (Tablo 1) [43].

Tablo 1. Ann-Arbor evreleme sistemi

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. (IIE)
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 difüz veya yaygın tutulumu.
A, sistemik belirti yok; B, sistemik belirti var; E, ektranodal tutulum; S,dalak tutulumu B semptomları: $\geq 38^\circ$ ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı	

Sistemik ve çok modlu yaklaşımların kullanımında artış Ann Arbor aşamasını, terapi seçimini yönlendirmede daha az ilişkili kılmıştır. Bununla birlikte, hastalığın derecesinin anatomik açıklaması için Ann Arbor sınıflandırmasının bir modifikasyonu (Lugano evreleme sistemi) kullanılmaktadır (Tablo 2) [44].

Tablo 2. Lugano evreleme sistemi

Evre	Tutulum	Ektranodal (E) tutulum
Erken Evre		
I	Tek lenf nodu veya komşu lenf nodu tutulumu	Nodal tutulum olmadan tek ektranodal lezyon tutulumu
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu tutulumu	Evre I veya II nodal yayımlı sınırlı ektranodal tutulum
II Kitlesele*	Evre II'ye ek olarak kitlesel lezyon varlığı	Uygulanamaz
İleri Evre		
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü lenf düğümü tutulumu	Uygulanamaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz
Hastalık yayılımı, florodeoksiglukoz tutulumu PET/BT ile, Tonsiller, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilmiştir. * Evre II kitlesel hastalık sınırlı veya ileri evre hastalık olarak tedavi edilse de histoloji ve prognostik faktörlerin sayısına göre karar verilmelidir. * Kitlesel hastalık: En büyük çapı 10 cm'in üzerinde olan kitle ya da arka/ön akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle varlığı olarak tanımlanmıştır.		

2.1.6. Prognoz

Prognostik göstergeler bir hastalığın nasıl seyredeceği konusunda, tanı anında bize ipucu veren parametrelerdir ve bu parametreler bazen tedavi planlamasında da kullanılabilir, o zaman bu durumda prediktif göstergeler olarak adlandırılmaktadır. DBBHL, tedavi planlaması iyi yapılması gereken hastaların belli oranında küratif bir hastalıktır. Bu nedenle, asıl önemli olan hastalığın seyrinin önceden belirlenebilmesi ve buna göre planlama yapılmasıdır. Bu planlama yapılırken özellikle kötü prognostik özelliklere sahip hastaların belirlenmesi, daha agresif tedaviler uygulandığında progresyonsuz ve toplam sağkalım oranlarını artırmak adına büyük önem taşır [45].

Uluslararası Prognostik İndeks ilk olarak 1993 yılında doktorubisin içeren kemoterapi rejimleri ile tedaviyi takiben agresif Non-Hodgkin Lenfoma (örn: DBBHL) olan hastalarda sağkalımı öngören ön tedavi özelliklerini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu klinik değerlendirmede, hastalığın evresi III/IV, normalin üzerinde LDH, yaş >60 yıl, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu ≥ 2 ve 1'in üzerinde ektranodal bölge tutulumu değerlendirilerek skorlama yapılır (Tablo 3). Bu skorlama yapılırken her bir faktör 0 veya 1 puan ile değerlendirilmekte olup 0-1 puan düşük risk, 2 puan düşük-orta risk, 3 puan yüksek-orta risk ve 4-5 puan yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır. IPI skoru yüksekliği daha kısa genel sağkalım veya relapsız sağkalım ile önemli ölçüde korele olduğu bulunmuştur [30]. IPI skorlama sistemi ve prognoz üzerine olan etkileri Tablo 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Tablo 3. 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' sinden azında yatağa bağımlı
3	Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden fazlasında yataksandalyeye bağımlı
4	Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir işi yapamıyor

Tablo 4. International Prognostic Index (IPI) skollama sistemi

Özellikler	Risk faktörleri
Yaş	>60 = 1 puan
Evre	İleri evre (III-IV) = 1 puan
Serum LDH düzeyi	Normalin üzerinde = 1 puan
ECOG performans durumu	≥2 = 1 puan
Ektranodal bölge tutulumu	>1 = 1 puan
0-1 puan: Düşük risk; 2 puan: Düşük-orta risk 3 puan: Yüksek-orta risk; 4-5 puan: Yüksek risk	

Tablo 5. International Prognostic Index (IPI) skollama sisteminin prognoz üzerine etkisi

IPI risk grubu	Tam remisyon oranı	5 yıllık sağ kalım oranı
Düşük risk	%87	%73
Düşük- orta risk	%67	%51
Yüksek- orta risk	%55	%43
Yüksek risk	%44	%26

IPI skollama sistemi, tanı sırasında hastalar için basit ve güçlü prognostik bilgi sağlamaktadır. Fakat DBBHL'nin prognozunu belirlemede uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan bu skollama sisteminin bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Rituksimab tedavisi sonrası DBBHL hastalarının tedavi yanıtlarında belirgin iyileşme izlenmiş ve bunun sonucunda IPI skollama sisteminin gücünde azalma olduğu gözlenmiştir. Sınırlı evre hastalık dışında, günümüzde IPI skollama sistemine göre kemoterapi spektrumunun genişletilmesi veya daraltılmasını destekleyen hiçbir veri bulunmamaktadır. Ayrıca IPI skollama sistemi yeni ajanlara yanıtı öngörememektedir [46-48].

DBBHL hastalarında rituksimabın kombinasyon kemoterapisine eklenmesiyle yüksek başarı oranlarının elde edilmesinden sonra R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) standart tedavi yaklaşımı olmuştur. Laurie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada R-CHOP kemoterapisi ile tedavi edilen DBBHL hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, aynı puanlama sistemi ile daha önceki skollama sisteminden farklı olarak yeni bir grupta yapılarak grup sayısı 3'e düşürülmüştür.

Revize edilmiş IPI (R-IPI) skortlama sistemine göre 0 puan çok iyi, 1-2 puan iyi ve 3-5 puan ise kötü risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada 4 yıllık sağkalım oranları çok iyi risk grubunda %94, iyi risk grubunda %79 ve kötü risk grubunda %55 olarak saptanmıştır. R-IPI skortlama sistemi ve prognoz üzerine olan etkileri Tablo 6 ve 7’de gösterilmiştir. Çalışma sonunda R-IPI’nin IPI’ye göre daha kullanılabilir olduğu görüşü ortaya çıkmıştır [49].

Tablo 6. Revize Edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) skortlama sistemi

Özellikler	Risk faktörleri
Yaş	>60 = 1 puan
Evre	İleri evre (III-IV) = 1 puan
Serum LDH düzeyi	Normalin üzerinde = 1 puan
ECOG performans durumu	≥2 = 1 puan
Ektranodal bölge tutulumu	>1 = 1 puan
0 puan: Çok iyi risk; 1-2 puan: İyi risk; 3-5 puan: Kötü risk	

Tablo 7. Revize Edilmiş International Prognostic Index (R-IPI) skortlama sisteminin prognoz üzerine etkisi

R-IPI risk grubu	4 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı	4 yıllık sağ kalım oranı
Çok iyi risk	%94	%94
İyi risk	%80	%79
Kötü risk	%53	%55

2013 yılında National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve British Columbia Cancer Agency (BCCA) hasta verileri kullanılarak yapılan bir çalışma sonucunda NCCN-IPI skortlama sistemi oluşturulmuştur (Tablo 8). Çalışmada NCCN-IPI skortlama sistemine göre 5 yıllık sağkalım oranlarının risk grubu yükseldikçe azaldığı görülmüş ve sırasıyla %96, %82, %64 ve %33 olarak tespit edilmiştir (Tablo 9). Yapılan çalışmalarda NCCN-IPI skortlama sisteminin prognozu öngörmede IPI ve R-IPI skortlama sistemlerine üstün olduğu gösterilmiştir [50].

NCCN-IPI skorumlama sisteminde IPI skorumlama sisteminin farklı olarak yaş aralığı ve LDH düzeyi derecelendirilmiş ve ektranodal tutulan alan ve sayısından ziyade yüksek riskli ektranodal tutulum alanlarının varlığı kriterlere dahil edilmiştir [46].

Tablo 8. National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) skorumlama sistemi

Özellikler	Risk faktörleri
Yaş	>40-60 = 1 puan >60-75 = 2 puan > 75 = 3 puan
Evre	İleri evre (III-IV) = 1 puan
Serum LDH düzeyi	>Normalin 1-3 katı = 1 puan >Normalin 3 katı = 2 puan
ECOG performans durumu	≥2 = 1 puan
Ektranodal bölge tutulumu	Spesifik alan (kemik iliği, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi) = 1 puan
1 puan: Düşük risk; 2-3 puan: Düşük-orta risk 4-5 puan: Yüksek-orta risk; ≥6: Yüksek risk	

Tablo 9. National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) skorumlaması sisteminin prognoz üzerine etkisi

NCCN-IPI risk grubu	5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı	5 yıllık sağkalım oranı
Düşük risk	%91	%96
Düşük- orta risk	%74	%82
Yüksek- orta risk	%51	%64
Yüksek risk	%30	%33

2.1.7. Tedavi

Diffüz büyük B hücreli lenfoma 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, hastanın fizyolojik durumu, klinik evre ve prognoza etkili faktörler göz önüne alınarak yapılır. Tedavi seçenekleri kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT)'dir [23].

1970'li yıllardan sonra DBBHL tedavisinde; siklofosfamid, doksorubisin (hidroksirubisin), vinkristin, prednizon (CHOP) tedavisi standart hale gelmiştir. 1980'li yıllarda bu tedavi rejimi yerine birçok birleşim tedavileri denenmiştir özellikle ileri evre hastalarda artmış tam yanıt ve yaşam süresi elde edilse de bu tedavilerin CHOP tedavisine göre daha toksik ve maliyetli olduğu görülmüştür [51, 52]. 1997 yılında CD20 antijenine karşı geliştirilmiş olan rituksimabın tedaviye eklenmesi ile R-CHOP tedavisi DBBHL tedavisinde standart hale gelmiştir. Rituksimab CD20' ye bağlanarak lenfoma hücrelerinin parçalanmasına yol açmaktadır. Lenfoma hücrelerinin parçalanması kompleman aracılı hücre ölümü, antikör bağımlı hücre sel toksisite ve apoptozun direkt olarak uyarılması ile oluşmaktadır. Tüm bunlara ek olarak rituksimabın kemoterapi ile sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir [53].

Tümör yükü yüksek olan ve özellikle performansı kötü ileri yaş hastalarda metilprednizolon ve vinkristin ile ön tedavi yapıp performans durumu tekrar değerlendirilip tümör lizis sendromuna karşı önlemler alınmalıdır [54]. Yetmiş yaş altı performansı iyi olan hastalarda tam doz tedavi önerilmektedir. Yetmiş yaş üstü ve/veya performansı kötü olan olgularda R-CHOP doz modifikasyon şeması (rituksimab dışında %70 doz), seksen yaş ve üstü hastalarda R-mini CHOP önerilir [55, 56]. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda rituksimab ile birlikte siklofosfamid, etoposid, prokarbazin, prednizon (CEPP), etoposide, prednizolon, onkovin, siklofosfamid, hidroksidaunorubisin (EPOCH) veya siklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizon (CEOP) rejimleri düşünülebilir [57, 58].

Diffüz büyük B hücreli lenfomanın başlangıç tedavisi hastalığın derecesine bağlıdır. DBBHL'li hastalar genel olarak, bir ışınlama alanı içinde tümörün bulunup bulunmamasına bağlı olarak, sınırlı evre ya da ileri evre hastalık olarak sınıflandırılır. Sınırlı evre hastalık (genellikle Ann Arbor evre I veya II) DBBHL'li hastaların %30 ila %40'ını oluşturmaktadır. İleri evre hastalık (genellikle Ann Arbor evre III veya IV) bir ışınlama alanı içinde yer almaz. İleri evre hastalık DBBHL'li hastaların % 60-70'ini oluşturmaktadır [59].

Erken evre hastalıkta tedavi 3 kür R-CHOP + tutulu alan radyoterapisi veya 6-8 kür R-CHOP etkinlikleri eşit kabul edilmektedir [60]. Bu iki seçenekten biri hastanın radyoterapiyi veya 6-8 kür kemoterapiyi tolere edip edemeyeceğine göre seçilir. Genç, performansı iyi ve radyoterapi alanının yan etkiler nedeniyle riskli olduğu hastalara 6-8 kür R-CHOP verilebilir. 4 kür sonrası ara değerlendirmede tam yanıt ulaşılan hastalarda tedavi 6 kür ile sonlandırılır, kısmi yanıt elde edilen hastalarda tedavi 8 küre tamamlanabilir [61].

İleri evre hastalıkta R-CHOP protokolü 21 günde bir 6-8 kür uygulanır. 4 kür sonrası tam yanıt elde edilen hastalarda tedavi 6 kür ile sonlandırılır, kısmi yanıtlı hastalarda planlanan tedavi 8 küre tamamlanır. Uluslararası harmonizasyon projesi yanıt kriterlerine göre PET/BT ile ara değerlendirmede dirençli ya da ilerleyici hastalık olarak kabul edilen hastalara ikinci sıra tedavi uygulanır [62].

Primer dirençli veya tekrarlayan hastalıkta; DBBHL'nın tedavisinde her ne kadar rituksimabın kullanımıyla beraber yüksek yanıt oranlarına ulaşılmış olursa da birinci basamak tedavi sonrası bazı hastalarda uzun süreli progresyonsuz sağ kalım elde edilememektedir. Nüks veya dirençli vakalarda uzun süreli progresyonsuz sağ kalım oranı %30-35 düzeylerindedir [63]. Birinci basamakta yeteri kadar rituksimab+antrasiklin bazlı kemoterapi almış hastalarda alternatif tedavi rejimleri ve kök hücre nakli uygulamaları önerilebilir.

Hematopoetik komorbidite indeksi düşük, 70 yaş altı hastalarda kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (YDK) verilebilir [64]. Kurtarma rejimi olarak bu hastalara platin tabanlı; ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE), etoposid, metil prednisolon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (ESHAP), dekzametazon, sisplatin, sitarabin (DHAP), gemsitabin, dekzametazon, sisplatin (GDP) gibi protokoller uygulanır. Bu rejimlerin birbirlerine üstünlükleri halen tartışma konusudur. Bununla beraber bu tedavilere rituksimab eklenmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir [63, 65]. Örneğin yapılan bir çalışmada; R-DHAP ve DHAP tedavi rejimleri karşılaştırılmış ve R-DHAP ile hastaların %75'inde yanıt alınırken DHAP alanlarda ise bu oran %54 saptanmıştır. R-DHAP alan hastaların 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %52 iken, DHAP alanlarda %31 tespit edilmiştir [66].

Tam ya da kısmi yanıt ulaşılan hastalarda yüksek doz kemoterapi ve sonrasında otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) uygulanır. Yüksek doz tedavi seçiminde en sık kullanılan rejim karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan (BEAM)' dir. Nakil öncesi PET/BT yanıtının prognozu belirlemede önemi özellikle dikkate alınmalıdır. Kurtarma rejimi sonrası, nakil öncesi PET/BT yanıtı Deauville skoru 1-2-3 olanlarla 4 olanlar arasında progresyonsuz ve genel sağkalım açısından anlamlı farkın olduğu bilinmektedir [67].

İkinci sıra tedavi sonrası en az kısmi yanıt elde edilemeyen ya da dirençli hastalarda palyatif RT ve destek tedavileri düşünülmeyle beraber bu hastalar klinik çalışmalara da yönlendirilebilir. Seçilmiş hastalarda allojenik hematopoetik kök hücre nakli uygulanabilir.

2.1.8. Tedavi Yanıt Değerlendirilmesi ve Takip

Planlanan tedavilerin bitiminde yanıt değerlendirmesi yapılır. Uzun süreli kemoterapi uygulanan hastalarda 3 veya 4 kür sonrası ara yanıt değerlendirilmesi önerilir. Yanıt değerlendirilmesi fizik inceleme, laboratuvar analizler ve BT ile gerçekleştirilir. Başlangıçta PET/BT ile evrelendirilen hastalarda yanıt değerlendirmesinde yine PET/BT kullanılabilir [68]. PET/BT tedavi sonu değerlendirme için önerilen altın standart görüntüleme yöntemidir [69]. PET incelemesi değerlendirilirken 5 nokta Deauville kriterleri kullanılması önerilmektedir ve skor 4-5 tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmektedir (Tablo 10). DBBHL' da yanıt değerlendirme amacıyla Lugano revize yanıt kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 11) [70]. Başlangıçta kemik iliği tutulumu olan hastalarda da tedavi sonrası kemik iliği aspirasyon ve biyopsi yinelenmelidir.

Tablo 10. Deauville kriterleri

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

Tablo 11. Lugano revize yanıt kriterleri

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. 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.	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri LDi'de $\geq 1,5$ cm altına küçülmelidir. Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülemeyen lezyonlar	Uygulanamaz	Yok
Organ büyümesi	Uygulanamaz	Normale küçülmüş
Yeni lezyonlar	Yok	Yok
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır
Parsiyel	Parsiyel metabolik yanıt	Parsiyel radyolojik yanıt (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	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 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 yanıtta rağmen devam eden fokal tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir	Uygulanamaz

Yanıtsız 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
Ölçülemeyen lezyonlar	Uygulanamaz	İlerleyici artışın olmaması
Organ büyümesi	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.
Ölçülemeyen 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.
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 altına 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 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) \leq mediasten; 3, tutulum (uptake) $>$ Mediasten fakat \leq karaciğer; 4, tutulum (uptake) orta $>$ karaciğer; 5, tutulum (uptake) karaciğerden belirgin yüksek ve/veya yeni lezyonlar; X, lenfomaya bağlı durmayan yeni tutulum (uptake) alanları

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 [59, 71].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI VE VERİ TOPLAMA

Çalışmaya 01.01.2009 – 01.01.2019 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği tarafından DBBHL tanısı almış, tanı anı PET/BT'si hastane sistemimizde olan, tedavisi ve takibi hastanemizde yapılan hastalar alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif, kesitsel olarak hastane elektronik bilgi yönetim sisteminden ve hasta dosyalarının taranması ile elde edilmiştir.

Hastanemiz Nükleer Tıp Hekimi tarafından tüm hastaların tanı anı karaciğer ve dalak FDG uptake (SUVmax) düzeyleri retrospektif olarak hesaplanmıştır. Hastaların tamamının evrelendirilmesi PET/BT ile Ann Arbor evreleme sistemine göre yapıp kaydedilmiştir. Hastaların prognozunu belirlemek için IPI skorlama sistemi kullanılmıştır. Skorlamanın yapılabilmesi için gerekli parametreler; yaş, evre, LDH düzeyi, ektranodal tutulum, ECOG performans durumu kaydedilmiştir. Ek olarak cinsiyet, tanı anı hemogloblin değeri, B semptomu varlığı da kaydedilmiştir. Hastaların 4 kür kemoterapi sonrası tedavi yanıtları PET/BT ile kontrol edilip yanıtları Lugano revize yanıt kriterlerine göre kaydedilmiştir. Sağ kalımın belirlenebilmesi için hastaların yaşayıp yaşamadığı ölüm bildirim sistemi üzerinden kontrol edilmiştir. Takiplerinde nüks gelişip gelişmediği kaydedilmiştir.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanılmıştır. Sağkalım analizinde Kaplan Meirer-Logrank kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Dahil etme kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- DBBHL tanısının immünohistokimyasal olarak lenf nodu biyopsisi ve/veya tutulu organ biyopsisi ile konulması
- De nova DBBHL (diğer HL veya NHL türlerinden dönüşüm olmaması)
- Hastanemiz hematoloji servisinde takip ve tedavisi yapılmış olması
- Hasta kayıtlarının çalışma için gerekli parametreleri karşılması

Dışlama kriterleri:

- Diğer HL veya NHL türlerinden DBBHL ye transformasyon
- Eşlik eden başka malignitenin olması
- 4 kür R-CHOP sonrası PET/BT si olmayan hastalar
- Tanı anı PET/BT görüntülemeleri hastanemizde kayıtlı olmayan hastalar

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Akademik Kurulu tarafından 187 karar no ile 22.04.2019 tarihinde onaylanmıştır (Ek-1).

Çalışmamız İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 1810 karar no ile 26.04.2019 tarihinde onaylanmıştır (Ek-2).

4. BULGULAR

Dahil etme ve dışlama kriterlerine göre; 10 yıl boyunca DBBHL tanısı almış tüm hasta dosyaları incelendiğinde, 77 vaka çalışmamıza uygun görüldü.

Çalışma grubunda hastalığın medyan görülme yaşı 55 olup, hasta grubunun %61'i erkek olarak saptandı. Hastalığın ortalama görülme yaşı 64 olup, bizim hasta grubumuzda yaklaşık olarak 10 yıl daha erken görüldüğü izlendi. Cinsiyet dağılımı literatürdeki dağılıma benzer olup erkek hastalarda daha fazla saptandı.

B semptomu pozitifliği %30 olarak beklenirken çalışmamızda %36,4 olarak saptanmıştır. LDH pozitifliği > %50 oranında beklenirken çalışmamızda hastaların %39' unda pozitif saptanmıştır. ECOG performans skalasına göre %24 hasta evre 2-4 olup çalışmamızda hastaların %16,9'u evre 2-4 saptanmıştır. Ann Arbor evreleme sistemine göre hastaların %60'ının ileri evre (evre 3-4) olması beklenmekte, çalışmamızda da %61 olup benzer oranda ileri evre saptanmıştır.

Ekstranodal tutulum hastaların %40'nda görülmekte olup, çalışmamızda hastaların %55,8' nde tutulum izlenmiştir. IPI skoruna göre %36 düşük, %45 orta, %19 yüksek grupta beklenmekte olup, çalışmamızda hastaların %35,1'i düşük, %33' ü orta, %29,9'u yüksek olan grupta saptanmıştır.

Karaciğer medyan SUVmax değeri 3.87 saptanmıştır. Dalak medyan SUVmax değeri 3.24 saptanmıştır. Çalışmamızda 4 kür R-CHOP tedavisi sonrası çekilen PET/BT' ye göre Lugano revize yanıt kriterleri kullanılmış; hastaların %55,8'inde tam yanıt, %36,4'ünde kısmi yanıt ve %7,8' inde progresyon izlenmiştir. Yanıt elde edilen hastaların takipte %5,2'sinde nüks izlenmiş. Ölüm bildirim sisteminden kontrol edildiğinde uzun dönem takipte hastaların %22,1' inin exitus olduğu saptanmıştır.

Hastaların demografik verileri, klinik bulgularına ait veriler ve laboratuvar verileri Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Demografik, klinik bulgular ve laboratuvara ait veriler

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%	
Yaş	17,00 - 82,00	55,00	55	± 14,78
Cinsiyet	Kadın		30	39,0%
	Erkek		47	61,0%
Karaciğer SUVmax	2,04 - 19,70	3,87	4	± 2,42
Dalak SUVmax	1,75 - 58,85	3,24	6	± 8,17
Hemoglobin	6,00 - 17,60	12,10	12	± 2,47
Lökosit	1,01 - 30,91	7,79	9	± 4,79
Nötrofil	0,24 - 27,99	5,01	7	± 4,66
Monosit	0,06 - 4,29	0,62	1	± 0,54
Lenfosit	0,24 - 3,70	1,49	2	± 0,78
Trombosit	8,00 - 817,00	276,50	308	± 144,44
MPV	1,00 - 12,70	9,80	10	± 1,58
Takip Süresi	5,33 - 97,07	28,88	35	± 21,78
ECOG	0-1		64	83,1%
	2-4		13	16,9%
Evresi	I		4	5,2%
	II		26	33,8%
	III		25	32,5%
	IV		22	28,6%
LDH	(-)		47	61,0%
	(+)		30	39,0%
IPI Skoru	Düşük		27	35,1%
	Düşük-Orta		17	22,1%
	Yüksek		10	13,0%
	Yüksek-Orta		23	29,9%
B	(-)		49	63,6%
Semptomu	(+)		28	36,4%
Ekstra	(-)		34	44,2%
Nodal Tutulum	(+)		43	55,8%
Bulky	(-)		59	76,6%
Kitle	(+)		18	23,4%
Tedaviye Yanıt	(-)		34	44,2%
	(+)		43	55,8%
	<i>Kısmi yanıt</i>		28	36,4%
	<i>Progrese</i>		6	7,8%
	<i>Tam yanıt</i>		43	55,8%
Nüks	(-)		73	94,8%
	(+)		4	5,2%
Exitus	(-)		60	77,9%
	(+)		17	22,1%

Hastaların tanı anı PET/BT'deki karaciğer SUVmax düzeylerine göre median değer olan 3.87 dahil ve altı SUVmax düşük olan grup, 3.87 üstü SUVmax yüksek olan grup olarak kabul edilmiştir.

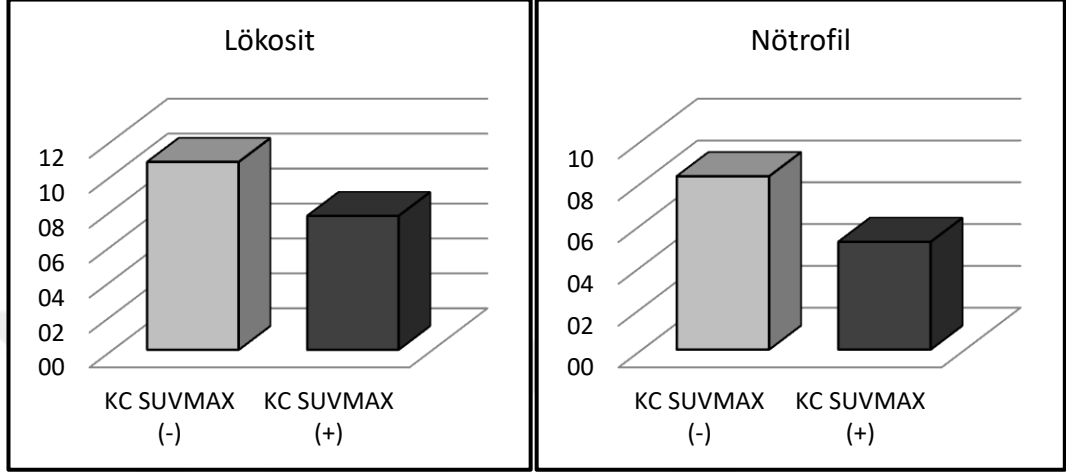
Karaciğer SUVmax düşük ve karaciğer SUVmax yüksek olan grupta hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Her iki grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Karaciğer SUVmax yüksek olan grupta dalak SUVmax değeri karaciğer SUVmax düşük olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır.

Her iki grupta hemoglobin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Karaciğer SUVmax yüksek olan grupta lökosit değeri karaciğer SUVmax düşük olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Karaciğer SUVmax yüksek olan grupta nötrofil değeri karaciğer SUVmax düşük olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Şekil 2). Her iki grupta monosit değeri, lenfosit değeri, trombosit değeri, ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri, takip süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta ECOG dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta evre dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta LDH yüksekliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta IPI skor dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta B semptom pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta ekstra nodal pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta bulky kitle pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta tedaviye yanıt oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta nüks oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Karaciğer SUVmax düşük ve

yüksek olan grupta exitus oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tablo 13’ de karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan gruplar kıyaslanmıştır.



Şekil 2. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta lökosit ve nötrofilin kıyaslanması

Tablo 13. Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupların kıyaslanması

		Karaciğer SUVmax düşük		Karaciğer SUVmax yüksek		P
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		52,0 ± 16,3	54,0	58,7 ± 12,4	56,5	0,087 ^m
Cinsiyet	Kadın	13	33,3%	17	43,6%	0,305 ^{X²}
	Erkek	26	66,7%	21	53,8%	
Karaciğer SUVmax		3,1 ± 0,6	3,3	5,6 ± 2,9	4,4	0,000 ^m
Dalak SUVmax		4,0 ± 4,9	2,7	7,4 ± 10,4	3,7	0,000 ^m
Hemoglobin		11,8 ± 2,7	12,1	12,1 ± 2,2	12,1	0,608 ^t
Lökosit		10,7 ± 5,6	10,3	7,7 ± 3,9	6,9	0,002 ^m
Nötrofil		8,3 ± 5,5	7,7	5,1 ± 3,4	4,3	0,001 ^m
Monosit		0,74 ± 0,38	0,63	0,77 ± 0,67	0,61	0,572 ^m
Lenfosit		1,54 ± 0,94	1,27	1,63 ± 0,65	1,64	0,241 ^m
Trombosit		331,3 ± 154,7	310,0	296,7 ± 151,7	266,0	0,197 ^m
MPV		9,7 ± 1,3	9,6	9,6 ± 1,8	10,0	0,804 ^t
Takip Süresi		36,6 ± 20,6	34,5	33,3 ± 23,2	24,7	0,338 ^m
ECOG	0-1	33	84,6%	31	79,5%	0,702 ^{X²}
	2-4	6	15,4%	7	17,9%	
Evresi	I	3	7,7%	1	2,6%	0,499 ^{X²}
	II	15	38,5%	11	28,2%	
	III	12	30,8%	13	33,3%	
	IV	9	23,1%	13	33,3%	
LDH	(-)	23	59,0%	24	61,5%	0,707 ^{X²}
	(+)	16	41,0%	14	35,9%	
IPI Skoru	Düşük	15	38,5%	12	30,8%	0,143 ^{X²}
	Düşük-Orta	11	28,2%	6	15,4%	
	Yüksek	2	5,1%	8	20,5%	
	Yüksek-Orta	11	28,2%	12	30,8%	
B Semptomu	(-)	21	53,8%	28	71,8%	0,070 ^{X²}
	(+)	18	46,2%	10	25,6%	
Ekstranodal Tutulum	(-)	20	51,3%	14	35,9%	0,202 ^{X²}
	(+)	19	48,7%	24	61,5%	
Bulky Kitle	(-)	27	69,2%	32	82,1%	0,120 ^{X²}
	(+)	12	30,8%	6	15,4%	
Tedaviye Yant	(-)	20	51,3%	14	35,9%	0,202 ^{X²}
	(+)	19	48,7%	24	61,5%	
	<i>Kısmi yanıt</i>	15	38,5%	13	33,3%	
	<i>Progrese</i>	5	12,8%	1	2,6%	
	<i>Tam yanıt</i>	19	48,7%	24	61,5%	
Nüks	(-)	37	94,9%	36	92,3%	0,979 ^{X²}
	(+)	2	5,1%	2	5,1%	
Exitus	(-)	30	76,9%	30	76,9%	0,830 ^{X²}
	(+)	9	23,1%	8	20,5%	

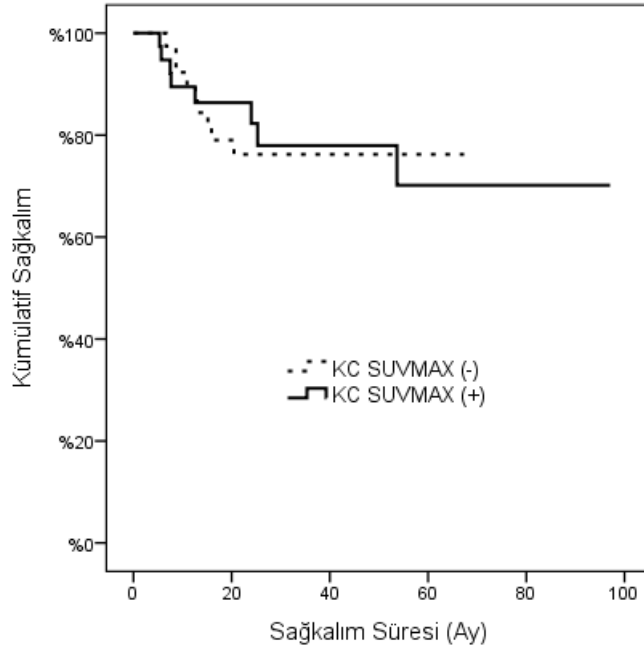
^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Karaciğer SUVmax düşük ve yüksek olan grupta öngörülen sağ kalım süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 14) (Şekil 3).

Tablo 14. Sağ kalım süresinin her iki karaciğer grubuyla kıyaslanması

	Öngörülen Sağkalım Süresi	% 95 Güven Aralığı	p
KC SUVMAX (-)	54.30	46.84 - 61.76	0.991
KC SUVMAX (+)	75.43	62.30 - 88.57	

Kaplan-Meier (Log-Rank)



Şekil 3. Sağkalım süresinin her iki karaciğer grubunda kıyaslanması

Hastaların tanı anı PET/BT de ki dalak SUVmax düzeylerine göre 3.1 dahil ve altı SUVmax düşük olan grup, 3.1'in üstü olanlar SUVmax yüksek olan grup olarak kabul edilmiştir.

Dalak SUVmax düşük ve dalak SUVmax yüksek olan grupta hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax yüksek olan grupta karaciğer SUVmax değeri dalak SUVmax düşük olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta hemoglobin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta lökosit değeri, monosit değeri, nötrofil değeri, lenfosit değeri, trombosit değeri, MPV değeri, takip süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta ECOG dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta evre dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta LDH yüksekliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta IPI skor dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta B semptom pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta ekstra nodal pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta bulky kitle pozitifliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta tedaviye yanıt oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta nüks oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta exitus oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupların kıyaslanması Tablo 15' de gösterilmiştir.

Tablo 15. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupların kıyaslanması

		Dalak SUVmax düşük		Dalak SUVmax yüksek		P
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		52,6 ± 16,1	53,5	57,1 ± 13,5	57,5	0,179 ^m
Cinsiyet	Kadın	13	33,3%	17	43,6%	0,842 ^{X²}
	Erkek	21	53,8%	25	64,1%	
Karaciğer SUVmax		3,7 ± 1,5	3,4	4,8 ± 2,9	4,3	0,001 ^m
Dalak SUVmax		2,5 ± 0,4	2,6	8,2 ± 10,3	4,3	0,000 ^m
Hemoglobin		12,5 ± 2,5	12,3	11,5 ± 2,3	11,6	0,107 ^t
Lökosit		10,1 ± 5,6	9,3	8,2 ± 3,8	7,1	0,112 ^m
Nötrofil		7,5 ± 5,6	6,2	5,9 ± 3,6	4,7	0,210 ^m
Monosit		0,68 ± 0,36	0,60	0,79 ± 0,65	0,63	0,534 ^m
Lenfosit		1,76 ± 0,84	1,58	1,40 ± 0,70	1,39	0,088 ^m
Trombosit		335,3 ± 116,8	331,5	286,0 ± 161,5	258,0	0,056 ^m
MPV		9,5 ± 2,1	9,5	9,7 ± 1,1	10,0	0,593 ^t
Takip Süresi		34,9 ± 20,8	34,1	35,5 ± 22,8	25,6	0,950 ^m
ECOG	0-1	29	74,4%	34	87,2%	0,617 ^{X²}
	2-4	5	12,8%	8	20,5%	
Evresi	I	3	7,7%	1	2,6%	0,502 ^{X²}
	II	16	41,0%	10	25,6%	
	III	8	20,5%	17	43,6%	
	IV	7	17,9%	14	35,9%	
LDH	(-)	22	56,4%	24	61,5%	0,184 ^{X²}
	(+)	12	30,8%	18	46,2%	
IPI Skoru	Düşük	15	38,5%	12	30,8%	0,066 ^{X²}
	Düşük-Orta	9	23,1%	8	20,5%	
	Yüksek	2	5,1%	8	20,5%	
	Yüksek-Orta	8	20,5%	14	35,9%	
B Semptomu	(-)	22	56,4%	26	66,7%	0,801 ^{X²}
	(+)	12	30,8%	16	41,0%	
Ekstranodal Tutulum	(-)	19	48,7%	15	38,5%	0,079 ^{X²}
	(+)	15	38,5%	27	69,2%	
Bulky Kitle	(-)	24	61,5%	34	87,2%	0,291 ^{X²}
	(+)	10	25,6%	8	20,5%	
Tedaviye Yanıt	(-)	17	43,6%	16	41,0%	0,298 ^{X²}
	(+)	17	43,6%	26	66,7%	
	<i>Kısmi yanıt</i>	15	38,5%	14	35,9%	
	<i>Progrese</i>	2	5,1%	4	10,3%	
	<i>Tam yanıt</i>	17	43,6%	26	66,7%	
Nüks	(-)	32	82,1%	40	102,6%	0,828 ^{X²}
	(+)	2	5,1%	2	5,1%	
Exitus	(-)	26	66,7%	33	84,6%	0,827 ^{X²}
	(+)	8	20,5%	9	23,1%	

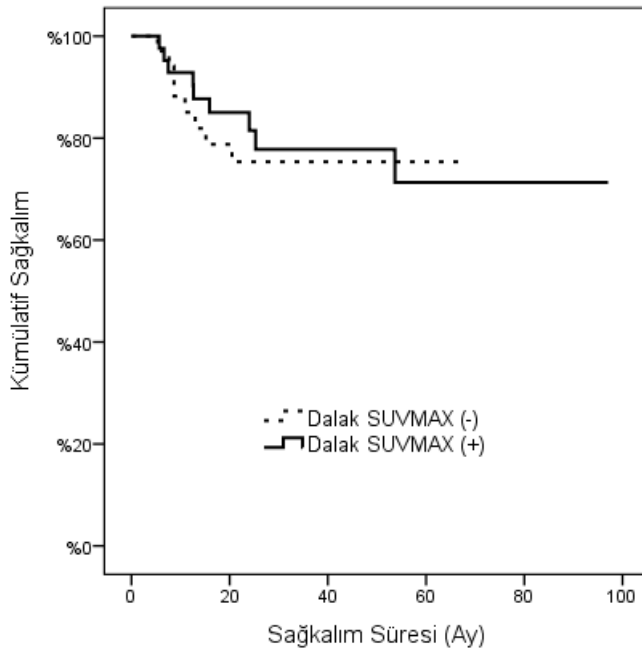
^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupta öngörülen sağkalım süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16) (Şekil 4)

Tablo 16. Dalak SUVmax düşük ve yüksek olan grupların sağkalım süresinin kıyaslanması

	Öngörülen Sağkalım Süresi	% 95 Güven Aralığı	p
Dalak SUVMAX (-)	53.56	45.24 - 61.89	0.838
Dalak SUVMAX (+)	76.03	64.00 - 88.06	

Kaplan-Meier (Log-Rank)



Şekil 4. Sağkalım süresinin her iki dalak grubunda kıyaslanması

5. TARTIŞMA

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Non Hodgkin Lenfoma'nın en yaygın görülen agresif formudur [72]. DBBHL oldukça heterojen bir hastalıktır ve %30-40'ı standart immünokemoterapiye rağmen progresyon ve rekürrens gösterir [73]. IPI veya R-IPI halen mevcut rituximab döneminde prognozun en sık kullanılan klinik göstergeleridir [75-76]. DBBHL'li hastalar için çoğu sitolojik veya patolojik prognostik faktörler; bcl-2, bcl-6, CD 5, CD 10 ve MUM-1 gibi, genel klinik uygulamalar için uygulanması nispeten pahalı ve zaman alıcı olup, bu ölçümler yalnızca belirli hastanelerde veya dış laboratuvarlarda yapılabilir [77-79]. Bu nedenle DBBHL'li hastaların uygun risk gruplarına kolayca ve doğru bir şekilde sınıflandırılabilen prognostik faktörlerin tanımlanması hastalık yönetimi için oldukça önemlidir.

F-18 FDG PET/BT tümörlerin metabolik görüntülenmesi için ortaya çıkan fonksiyonel ve metabolik bir tekniktir. DBBHL'li hastalarda PET/BT görüntülemesi evrleme, erken tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve tedavi bitiminde yüksek hassasiyetle rezidüel lezyonları değerlendirmek amacıyla geniş çapta kullanılmasına rağmen SUVmax ile ilgili çalışmalar oldukça azdır [80-82]. 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 [83].

Bizim çalışmamızda DBBHL tanılı hastalarda tanı anı PET/BT' de karaciğer ve dalak FDG uptake (SUVmax) düzeylerine göre ayrıldıkları SUVmax düşük ve yüksek grupları arasında IPI prognoz skoru, 4 kür standart R-CHOP tedavisi sonrası tedavi yanıtı, nüks ve sağkalım arasında anlamlı istatistik fark olup olmadığı incelenmiştir. Literatürde DBBHL başta olmak üzere hematolojik ve solid organ malignitesine sahip hastalarda, SUVmax ile ilgili yapılmış çalışmalar olmasına rağmen karaciğer ve dalak SUVmax'larıyla ilgili yapılmış bir çalışma olmayıp çalışmamız literatürdeki ilk çalışmadır. Yapılan birkaç çalışmada küçük hücreli dışı

akciğer kanseri, özofageal kanser, kolorektal kanser ve diğer solid tümörlerde tedavi öncesi SUVmax 'ın sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir [84-86]. Vu ve arkadaşlarının yaptığı ve Brown ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve özofageal kanserde tedavi öncesi PET/BT de ki SUVmax'ın prognostik bir faktör olarak kullanılamayacağı desteklenmiştir [87-88].

Schöder ve arkadaşlarının 2005 yılındaki çalışmasına göre 97 yeni tanımlı NHL'li hasta retrospektif olarak incelenmiş. PET/BT FDG uptake yoğunluğunun yani SUVmax düzeyinin yavaş ve agresif seyirli NHL grupları arasında ayırım yapma yapmayacağı araştırılmış. Agresif lenfomalara kıyasla yavaş seyirli NHL' de FDG uptake düzeyi daha düşük saptanmış. NHL tanımlı ve SUVmax > 10 olan hastaların agresif tip olma ihtimali oldukça yüksek saptanmış [89]. Bundan yola çıkarak bizim çalışmamızda da SUVmax arttıkça bunun kötü prognostik faktör, kötü tedavi yanıtıyla ve azalmış sağkalımla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Huang ve arkadaşları 2016 yılında yaptığı retrospektif çalışmada 140 yeni DBBHL tanısı almış hastada, tedavi öncesi FDG uptake tutulumunun klinikopatolojik faktörler ve prognoz ile olan ilişkisini incelemişler. Hastalar eşik değere göre iki gruba bölünmüş. Düşük SUVmax (tedavi öncesi SUVmax < 9) grubu 49 hastadan, yüksek SUVmax (tedavi öncesi SUVmax > 9) grubu 91 hastadan oluşuyor. Gruplar arasında, hastalık evresi, B semptomalarının varlığı, ektranodal alanların sayısı ve IPI veya R-IPI skorları açısından anlamlı farklılıklar izlenmiş, fakat yaş, cinsiyet ve performans skoru açısından anlamlı izlenmemiş. Gruplar arasında LDH, CRP; ESR seviyelerine göre anlamlı farklılık izlenmiş, beta 2 mikroglobulinde ise izlenmemiş. Tedavi yanıtı düşük SUVmax'lı grupta yüksek SUVmax'lı gruba kıyasla önemli oranda daha yüksek saptanmış (%91-%61). 3 yıllık hastaliksız sağkalım düşük ve yüksek SUVmax gruplarında sırasıyla %92,2 ve %63,6 olup istatistik olarak anlamlı saptanmış. İyi R-IPI alt grubunda hastaliksız sağkalım açısından, düşük ve yüksek SUVmax grupları arasında anlamlı fark izlenmemiş. Çok iyi R-IPI alt grubunda hastaliksız sağkalım açısından düşük SUVmax'lı grupta önemli oranda daha iyi saptanmış. Kötü R-IPI alt grubunda daha düşük SUVmax daha iyi hastaliksız sağkalımla ilişkili saptanmış. Sonuçlar IPI skoru/ SUVmax prognostik modelinin hastaliksız sağkalımla ilişkili bağımsız bir faktör

olduğunu göstermiştir [90]. Ayrıca Byun ve arkadaşlarının ve Hirose ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda SUVmax'ın IPI risk grupları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [91-92].

Chihara ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada 110 yeni DBBHL tanılı hasta retrospektif olarak PET/BT de ki yüksek SUVmax'ın daha kısa sağkalımla ilişkili olup olmadığını incelemişler. Düşük SUVmax grup için eşik değer <30 (94 hasta) yüksek SUVmax grup için eşik değer >30 (16 hasta) olarak belirlenmiş. Bu çalışmada yüksek SUVmax'ın IPI'den bağımsız olarak daha kısa genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek SUVmax düşük tam tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuş [93].

Miyazaki ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada 50 yeni tanılı DBBHL hastada SUVmax'ın hastalıksız sağkalım için prognostik bir faktör olarak kullanılıp kullanamayacağı incelenmiştir. SUVmax için eşik değer 15 kabul edilmiş olup buna göre düşük ve yüksek SUVmax grup ayrımı yapılmış. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, IPI faktörleri ve sınıflaması, R-IPI sınıflaması ve bireysel tedavi benzer olarak saptanmış. Düşük SUVmax'lı grupta belirgin düzeyde daha az rekürrens oranı saptanmış. Her iki grup arasında genel sağkalım açısından fark izlenmemiş. 3 yıllık hastalıksız sağkalım düşük SUVmax grubunda %90, yüksek SUVmax grubunda %39 olup oldukça anlamlı bulunmuş. Hiçbir faktör genel sağkalımı öngörmesede, hastalıksız sağkalımın çok değişkenli analizi R-IPI'nin ve düşük SUVmax'ın iyi prognostik faktörler olduğunu gösterdi. Bu çalışmada düşük SUVmax'lı DBBHL grubunun daha yavaş ilerlediği ve yüksek gruba göre daha iyi prognoz gösterdiği saptanmış ve PET/BT'nin sadece evreleme ve tedavi yanıtında değil, aynı zamanda tedaviden sonra ilerlemenin öngörülebilmesi için kullanabileceği belirtilmektedir. SUVmax sitolojik veya spesifik patolojik incelemelerden daha kolay ve hızlı ölçülebildiği için oldukça faydalıdır [94].

Adams ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada 73 hasta retrospektif olarak incelenmiş, total vücut SUVmax ortalamasının hastalıksız ve genel sağkalımı öngöremeyeceği, NCCN-IPI skorunun hem genel hemde hastalıksız sağkalımda en önemli prognostik faktör olduğu belirtilmiş [95].

Tüm çalışmalarda farklı SUVmax eşik değerleri kullanılmış. Bizim çalışmamızda karaciğer SUVmax için eşik değer 3.87, dalak içinse eşik değer 3.1 olarak belirlenmiştir. Karaciğer düşük ve yüksek SUVmax grupları ve dalak düşük ve yüksek SUVmax grupları arasında yaş, cinsiyet, klinik semptomlar, laboratuvar bulguları, IPI prognoz skoru, tedavi yanıtı, nüks ve sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde karaciğer ve dalak SUVmax düzeyiyle ilgili yapılmış çalışma olmayıp, DBBHL tanılı hastalarda primer lezyondaki en yüksek SUVmax veya total vücut SUVmax median değerleriyle yapılan çalışmalarda, SUVmax arttıkça; azalmış hastaliksız sağkalım, azalmış tedavi yanıtı, artmış rekürrens ve kötü prognozla ilişkili bulunmuş [90-94]. Ancak Adams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SUVmax düzeyi hiçbir prognostik gösterge ile ilişkili bulunmamış çalışmamız bu açıdan onların çalışmasına benzer sonuçlanmıştır.

Çalışmamızdaki hasta sayısının daha fazla olması ve prognostik değer olarak kullanılabilirlik belirtecin sağkalıma etkisini görebilmek için hasta izlem süresinin daha uzun tutulması, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım olarak hastaların değerlendirilerek yorumlanmasının çalışmanın gücünü arttıracakı düşünölmüştür.

SUVmax için farklı eşik değerlerin kullanılması çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir, bizim eşik değerimiz literatürdeki eşik değerlere göre en düşük değerler. Uygun eşik değeri bulmak için çok merkezli bir analiz gerekmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olması çalışmamızın gücünü düşürmektedir. SUVmax' ın prognostik gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için daha fazla hasta sayısını içeren, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Karaciğer ve dalak SUVmax düzeyi arttıkça yani SUVmax yüksek olan grupların kötü prognoz, azalmış tedavi yanıtı, artmış nüks ve azalmış sağkalımla ilişkili olabileceği teziyle yaptığımız çalışmada karaciğer ve dalak SUVmax düşük ve yüksek grupları arasında; prognoz, tedavi yanıtı, nüks ve sağkalım açısından fark saptanmamıştır. Karaciğer ve dalak SUVmax düzeylerinin prognostik gösterge, tedavi yanıtını ve sağkalımı öngörmeye belirteç olarak kullanılamayacağı saptanmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Iqbal, J., et al., Clinical implication of genome-wide profiling in diffuse large B-cell lymphoma and other subtypes of B-cell lymphoma. *Indian J Cancer*, 2007. 44(2): p. 72-86.
2. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, et al. Racial Differences in the Presentation and Outcomes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the United States, *Cancer*, 117.11 (2011).
3. Armitage, J.O., How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2007. 110(1): p. 29-36.
4. Nagel, S., et al., 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. *Exp Hematol*, 2010. 38(1): p. 38-45.
5. Jovanovic, M.P., et al., Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki 67-positive tumor cells. *Vojnosanit Pregl*, 2009. 66(9): p. 738-43.
6. Shipp, M.A., Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood*, 1994. 83(5): p. 1165-73.
7. Laurie H. Sehn and others, '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 (2007).
8. Moog, F., et al., Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*, 1998. 206(2): p. 475-81.
9. Thill, R., et al., [Comparison of findings with 18-FDG PET and CT in pretherapeutic staging of malignant lymphoma]. *Nuklearmedizin*, 1997. 36(7): p. 234-9.
10. Martin Allen-Auerbach and others, '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*, 6.6 (2004)
11. Jerusalem, G., 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(2): p. 429-33.
12. Vose, J.M., et al., Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*, 2001. 19(2): p. 406-13.
13. Morgan, G., et al., Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. *Biomed Study Group. Ann Oncol*, 1997. 8 Suppl 2: p. 49-54.

14. Stevenson, F., et al., Insight into the origin and clonal history of B-cell tumors as revealed by analysis of immunoglobulin variable region genes. *Immunological Reviews*, 1998; 162:247-59.
15. Sant, M., et al., Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 2010. 116(19): p. 3724-34.
16. Shenoy, P.J., et al., Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*, 2011. 117(11): p. 2530-40.
17. Georg Lenz and Louis M. Staudt, 'Aggressive Lymphomas', *The New England Journal of Medicine*, 362.15 (2010).
18. Slack, G.W. and R.D. Gascoyne, MYC and aggressive B-cell lymphomas. *Adv Anat Pathol*, 2011. 18(3): p. 219-28.
19. Fisher, S.G. and R.I. Fisher, The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*, 2004. 23(38): p. 6524-34.
20. Nyman, H., et al., Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Blood*, 2007. 109(11): p. 4930-5.
21. Ansell, S.M. and J. Armitage, Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2005. 80(8): p. 1087-97.
22. Said, J., Diffuse aggressive B-cell lymphomas. *Adv Anat Pathol*, 2009. 16(4): p. 216-35.
23. Armitage, J.O. and D.D. Weisenburger, 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(8): p. 2780-95.
24. d'Amore, F., et al., 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(8): p. 1673-84.
25. Noronha, V., et al., Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005. 53(3): p. 199-207.
26. Mennuni, G., et al., Primary non-Hodgkin malignant lymphoma (NHML) of the CNS. A case of radiological and clinical remission. *Ital J Neurol Sci*, 1982. 3(2): p. 149-52.
27. Recht, L., et al., Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med*, 1988. 84(3 Pt 1): p. 425-35.
28. MacKintosh, F.R., et al., Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer*, 1982. 49(3): p. 586-95.

29. Hausdorff, J., et al., Non-Hodgkin's lymphoma of the paranasal sinuses: clinical and pathological features, and response to combined-modality therapy. *Cancer J Sci Am*, 1997. 3(5): p. 303-11.
30. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1993. 329(14): p. 987-94.
31. Maruyama, D., et al., Primary bone lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patients in a single-institution study. *Jpn J Clin Oncol*, 2007. 37(3): p. 216-23.
32. Abbondanzo, S.L., et al., Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of 31 cases. *Pathol Res Pract*, 1996. 192(1): p. 37-43.
33. McClure, R.F., et al., Adult B-cell lymphomas with burkitt-like morphology are phenotypically and genotypically heterogeneous with aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(12): p. 1652-60.
34. 2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.
35. Swerdlow, S.H., et al., The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2375-90.
36. Caimi, P.F., et al., Clinical approach to diffuse large B cell lymphoma. *Blood Rev*, 2016. 30(6): p. 477-491.
37. Tatsumi, M., et al., Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology*, 2005. 237(3): p. 1038-45.
38. Raanani, P., et al., Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol*, 2006. 17(1): p. 117-22.
39. La Fougere, C., 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006. 33(12): p. 1417-25.
40. Querellou, S., et al., FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol*, 2006. 85(11): p. 759-67.
41. Allen-Auerbach, M., 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. *Mol Imaging Biol*, 2004. 6(6): p. 411-6.
42. Soret, M., S.L. Bacharach, and I. Buvat, Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*, 2007. 48(6): p. 932-45.
43. Rosenberg, S.A., Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*, 1977. 61(6): p. 1023-7.
44. Cheson, B.D., et al., Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 2014. 32(27): p. 3059-68.

45. Bari, A., et al., Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story. *Ann Oncol*, 2010. 21(7): p. 1486-91.
46. Wight, J.C., et al., Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the molecular era: moving beyond the IPI. *Blood Rev*, 2018. 32(5): p. 400-415.
47. Go, S.I., et al., A comparison of pectoralis versus lumbar skeletal muscle indices for defining sarcopenia in diffuse large B-cell lymphoma - two are better than one. *Oncotarget*, 2017. 8(29): p. 47007-47019.
48. Montalban, C., et al., Validation of the NCCN-IPI for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): the addition of beta2 -microglobulin yields a more accurate GELTAMO-IPI. *Br J Haematol*, 2017. 176(6): p. 918-928.
49. Sehn, L.H., et al., The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*, 2007. 109(5): p. 1857-61.
50. Zhou, Z., et al., An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*, 2014. 123(6): p. 837-42.
51. Klimo, P. and J.M. Connors, MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med*, 1985. 102(5): p. 596-602.
52. Shipp, M.A., et al., The m-BACOD combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma: analysis of the completed trial and comparison with the M-BACOD regimen. *J Clin Oncol*, 1990. 8(1): p. 84-93.
53. Cartron, G., et al., From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood*, 2004. 104(9): p. 2635-42.
54. Pfreundschuh, M., How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2010. 116(24): p. 5103-10.
55. Meguro, A., et al., Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk Lymphoma*, 2012. 53(1): p. 43-9.
56. Peyrade, F., et al., Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(5): p. 460-8.
57. Chao, N.J., S.A. Rosenberg, and S.J. Horning, CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1990. 76(7): p. 1293-8.
58. Delarue, R., et al., Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(6): p. 525-33.
59. Zelenetz, A.D., et al., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010. 8(3): p. 288-334.

60. Persky, D.O., et al., Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol*, 2008. 26(14): p. 2258-63.
61. Pfreundschuh, M., et al., CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*, 2011. 12(11): p. 1013-22.
62. Juweid, M.E., et al., Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007. 25(5): p. 571-8.
63. Gisselbrecht, C., et al., Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*, 2010. 28(27): p. 4184-90.
64. Elstrom, R.L., et al., Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity. *Am J Hematol*, 2012. 87(4): p. 433-5.
65. Flowers, C.R., R. Sinha, and J.M. Vose, Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin*, 2010. 60(6): p. 393-408.
66. Vellenga, E., et al., Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood*, 2008. 111(2): p. 537-43.
67. Sauter, C.S., et al., Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2015. 125(16): p. 2579-81.
68. Le Gouill, S. and R.O. Casasnovas, Interim PET-driven strategy in de novo diffuse large B-cell lymphoma: do we trust the driver? *Blood*, 2017. 129(23): p. 3059-3070.
69. Meignan, M., et al., Interim 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation--where do we stand? *Leuk Lymphoma*, 2009. 50(11): p. 1753-6.
70. Barrington, S.F., et al., Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*, 2014. 32(27): p. 3048-58.
71. Jost, L., Newly diagnosed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2007. 18 Suppl 2: p. ii55-6.
72. Sun J, Yang Q, Lu Z, He M, Gao L, Zhu M, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Clin Pathol* 2012; 138:429–434.

73. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116:2040–2045.
74. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987–994.
75. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109:1857–1861.
76. Huang HH, Xiao F, Chen FY, Wang T, Li JM, Wang JM, et al. Reassessment of the prognostic value of the International Prognostic Index and the revised International Prognostic Index in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre study. *Exp Ther Med* 2012; 4:475–480
77. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M et al (2002) De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 99:815–821
78. Ennishi D, Takeuchi K, Yokoyama M et al (2008) CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol* 19:1921–1926
79. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al (2004) Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103:275–282
80. Seam P, Juweid ME, Cheson BD (2007) The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 110:3507–3516
81. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al (2007) Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 25:571–578
82. Kobe C, Dietlein M, Franklin J et al (2008) Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 112:3989–3994
83. 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

84. Sepesi B, Raymond DP, Polomsky M, Watson TJ, Litle VR, Jones CE, et al. Does the value of PET-CT extend beyond pretreatment staging? An analysis of survival in surgical patients with esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:2121–2127.
85. Van Baardwijk A, Dooms C, van Suylen RJ, Verbeken E, Hochstenbag M, Dehing-Oberije C, et al. The maximum uptake of (18)F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1alpha and GLUT-1 in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43:1392–1398.
86. De Geus-Oei LF, Wiering B, Krabbe PF, Ruers TJ, Punt CJ, Oyen WJ. FDGPET for prediction of survival of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17:1650–1655.
87. Vu CC, Matthews R, Kim B, Franceschi D, Bilfinger TV, Moore WH. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis from 18F-FDG PET/CT in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2013; 34:959–963.
88. Brown C, Howes B, Jamieson GG, Bartholomeusz D, Zingg U, Sullivan TR, Thompson SK. Accuracy of PET-CT in predicting survival in patients with esophageal cancer. *World J Surg* 2012; 36:1089–1095.
89. 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
90. 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.
91. Byun BH, NaII, Cheon GJ, Kang HJ, Kim KM, Lee SS, et al. Clinical significance of 18F-FDG uptake by primary sites in patients with diffuse large B cell lymphoma in the head and neck: a pilot study. *Ann Nucl Med* 2008; 22:645–651.
92. Hirose Y, Suefuji H, Kaida H, Hayakawa M, Hattori S, Kurata S, et al. Relationship between 2-deoxy-2-[(18)F]-fluoro-D-glucose uptake and clinicopathological factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014; 55:520–525.
93. 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
94. Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, Kohashi S, Nakase K, Yasukawa M, Hara M. 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; 92:239–244

95. Adams HJ, de Klerk JM, Fijnheer R, Heggelman BG, Dubois SV, Nievelstein RA, Kwee TC. Prognostic superiority of the National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index over pretreatment whole-body volumetric-metabolic FDG-PET/CT metrics in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2015; 94:532–539.



8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı – Soyadı: Aysel ÜNVER ÖZKAHRAMAN

Doğum yeri ve tarihi: Alacakaya/20.01.1991

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: ayselunver90@gmail.com / 05375075765

Yabancı dil: İngilizce

II. Eğitim (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (2016- halen)

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

Özel Mavigün Anadolu Lisesi (2004-2008)

Özel Gülten Nakipoğlu İlköğretim Okulu (2002-2004)

İsmet İnönü İlköğretim Okulu (2001-2002)

İvat Turhan İlkokulu (1999-2001)

Zübeyde Hanım İlköğretim Okulu (1996-1999)

III. Unvanlar (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Asistan hekim (2016-halen)

Pratisyen hekim (2015)

IV. Mesleki Deneyim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (2016-halen)

Ergani Devlet hastanesi (2015 Aralık-2016 Şubat)



TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	AYSEL ÜNVER ÖZKAHRAMAN
Telefon:	05375075765
E-Posta:	ayselunver90@gmail.com
Uzmanlık Dalı:	İÇ HASTALIKLARI
Eğitim Kurumu:	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi:	15.02.2016
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	15.02.2020
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	DANIŞMAN: DOÇ.DR. MEHMET HİLMİ DOĞU
Telefon:	05444400488
E-Posta:	mhdogu@yahoo.com

1-Tez Başlığı/Konusu:	DiffüzBüyük B Hücreli Lenfoma(DBBHL) tanılı hastalarda tanı anı karaciğer ve dalak FDG uptake (Suv-max) düzeyinin tedavi başarısı ve prognoz üzerine etkisi
2-Araştırma sorusu:	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma(DBBHL) tanılı hastalarda tanı anı karaciğer ve dalak FDG uptake (Suv-max) düzeyinin tedavi yanıtı,sağ kalım ve nüks üzerine etkisi var mıdır? Bu yeni bir prognostik faktör olarak kullanılabilir mi?
3-Araştırmanın amacı:	Diffüz büyük B-hücreli lenfomalar (DBBHL) tüm Non-Hodgkinlenfoma'ların %30-40'ını oluşturan büyük ve transforme B hücrelerden meydana gelen, heterojen bir tümör grubudur. Evreleme işlemi günümüzde bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi(PET) gibi görüntüleme araçları ile daha kısa sürede gerçekleştirilmektedir. Gerek görülmesi durumunda kemik iliği ve tutulu organ biyopsilerinden elde edilen veriler kullanılmaktadır.

Nükleer Tıp tarafından NonHodgkinLenfoma'daPET-CT de karaciğer ve dalak tutulumu olduğunda SUV-max belirtilmeyip sadece tutulum var/yok şeklinde belirtilmektedir.Araştırmamız da Nükleer Tıp hekimi tarafından DBBHL tanılı hastalardan anı PET-CT de karaciğer ve dalak FDG uptake (Suv-max) değerlerinin hesaplanması ve hesaplanan SUVmax değeriyle, tutulum derecesi; 4 kür R-CHOP tedavisi sonrası çekilen kontrol PET-CT de ki tedavi yanıtı, nüks ve sağ kalım arasında ilişki olup olmadığı incelenecektir. Bunun yeni bir prognostik faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağı ortaya konulacaktır.

4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:

Araştırma popülasyonumuz dahil edilme kriterlerine sahip, 18 yaş üstü, morfolojik olarak Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı alıp hastanemiz hematoloji servisinde takip ve tedavisi yapılan, hasta kayıtlarının çalışma için gerekli parametreleri karşıladığı tüm kadın ve erkek hastalar.

5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- Biyopsi ile DBBHL tanısının patoloji tarafından konulması
- De nova DBBHL (diğer HL veya NHL türlerinden dönüşüm olmaması)
- Hastanemiz hematoloji servisinde takip ve tedavisi yapılmış olması
- Hasta kayıtlarının çalışma için gerekli parametreleri karşılaması

Dışlama kriterleri:

- Diğer HL veya NHL türlerinden DBBHL ye transformasyon
- Eşlik eden başka malignitenin olması
- 4 kür R-CHOP sonrası PET-CT si olmayan hastalar
- PET- CT görüntülemeleri hastanemizde kayıtlı olmayan hastalar

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:

- Yaş
- Cinsiyet
- Hastahsız sağ kalım
- Genel sağ kalım
- Tanı anı PET-CT karaciğer ve dalak FDG uptake (Suv-max) değeri
- IPI skorlaması

<p>-ECOG performans durumu</p> <p>-Evre (AnnArbor)</p> <p>-Nüks</p>
<p>7-Araştırmanın türü ve tasarımı:</p> <p>Retrospektif-hastane tabanlı</p>
<p>8- Araştırma hipotezi:</p> <p>Tedaviye yanıt açısından yüksek ve düşük riskli hastaların önceden tanımlanması Hodgkin dışı lenfomada sağ kalım açısından büyük önem taşımaktadır. Yıllar içinde tek başına hastalık yaygınlığının evrenmesi veya histolojik alt tiplere ile lenfomada prognoz belirlenemeyeceği anlaşılmış ve yeni arayışlar içine girilmiştir.</p> <p>Yapılan birçok klinik ve laboratuvar çalışma sonrasında prognoz üzerine etkisi olduğu gösterilen çok sayıda etken tanımlanmıştır; Klinik özellikler (yaş, klinik evre, performans durumu, B semptomları, tümör boyutu, ektranodal tutulum, kemik iliği tutulumu), biyokimyasal özellikler (LDH, b2mikroglobulin, TNF a düzeyi, CRP, albumin), biyolojik özellikler (histolojik alt tip, hücre tipi, hücre kökeni, çoğalma hızı, karyotip, genotip).Her geçen gün bu etkenlere yenileri eklenmektedir.</p> <p>Uygulama kolaylığı açısından rutin tetkik ve muayene bulguları ile elde edilebilecek verilerden oluşan prognostik indeksler geliştirilmiştir. Bunlardan ilki 1993'te; agresif lenfomalarda kullanılmak üzere oluşturulan "Uluslararası Prognostik İndekstir" (international prognostic index, IPI). Rituksimab sonrası dönemde prognostic değerini koruyamadığını düşündüren görüşler oluşmasına rağmen günümüzde hala en yaygın kullanılan prognoz skorlama sistemidir. Altmış yaş altı hastalar için yaşa uyarlanmış şekli (aa-IPI, age adjusted IPI) geliştirilmiştir.</p> <p>Hastanemiz Hematoloji polikliniğinde DBBHL tanısı ile takipli hastalarda tanı anı PET-CT karaciğer ve dalak SUVmax tutulum derecesi ile tedavi yanıtı, nüks ve sağ kalım arasında bir ilişki olup olmadığı incelenecektir. Tutulum derecesi arttıkça tedaviye yanıtta azalma, sağ kalım süresinde kısalma ve nüksün daha fazla olması beklenmektedir. Elde edilecek veriler zemininde prognostik gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağı ortaya konulacaktır.</p>
<p>9-Örnekleme sayısı ve belirleme yöntemi:</p> <p>Bu çalışmaya hastanemiz hematoloji kliniğine son 10 yıl içerisinde başvuran 18 yaş üstü dahil etme/dışlama kriterlerine uygun 80 hasta alınmıştır.</p>
<p>10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:</p> <p>Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve</p>

oran değerleri kullanılacaktır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçülecektir. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız t test veya Mann-Whitney U testleri, nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test veya Kruskal-Wallis testi kullanılacaktır. Korelasyon analizleri Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile yapılacaktır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılacaktır.

11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma heterojen bir hastalık grubu olup günümüz çağında halen tedavi sonuçları ve başarısı istenilen seviyenin gerisindedir. Bu nedenle bu hasta gruplarında tanı anında tedavi başarısı ve prognoz üzerine daha çok yol gösterici parametreye ihtiyacımız vardır. Literatürde Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma da bir çok parametrenin prognoza katkısının olup olmadığını inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Ancak tanı anı PET-CT de karaciğer ve dalak SUVmax tutulum derecesi ile tedavi yanıtı, nüks ve sağ kalımı inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Hipotezimizin ispatlanması durumunda yeni bir prognostik faktör olarak tanı anı PET-CT de karaciğer ve dalak SUV-maxı hesaplanabilir.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

1. Tez danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Hilmi DOĞU
Kontrol edilmiştir ve uygundur.

*Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

*Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma

T.C. Sağlık Bakanlığı
SBU İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Serkan SARI
Dip. Tescil No: 8/914 Sic. No: A1083
Genel Cerrahi Uzmanı
Koruyucu Sağlık Kontrolörü

EK-2

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“ Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) Tanılı Hastalarda Tanı Anı Karaciğer Ve Dalak FDG Uptake(Suv-Max) Düzeyinin Tedavi Başarısı Ve Prognoz Üzerine Etkisi ”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili;(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Mehmet Hilmi DOĞU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Hematoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlensel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“ Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) Tanılı Hastalarda Tanı Anı Karaciğer Ve Dalak FDG Uptake(Suv-Max) Düzeyinin Tedavi Başarısı Ve Prognoz Üzerine Etkisi ”		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
KARAR BİLGİLERİ	Diğer:	<input type="checkbox"/>	
	Karar No: 1810	Tarih:26/04/2019	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Feyzullah ERŞÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müh.Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.