



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

**BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINA AİT
ARA DEĞERLENDİRMEDE YAPILAN
KLİNİK, LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Ali İhsan BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA 2025



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

**BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINA AİT
ARA DEĞERLENDİRMEDE YAPILAN
KLİNİK, LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Ali İhsan BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez çalışma sürecimde desteğini hissettiren, bilgi birikimini ve tecrübesini benimle paylaşan, çalışma disiplininden, bilimsel düşünce yetkinliğinden ilham aldığım tez danışmanım Doç. Dr. Serkan Akın'a öncelikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresinde bana yol gösteren ve üzerimde emekleri olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Geçen 4 yılda ellerini her zaman omzumda bulunduran, ne zaman gerekse yardımını esirgemeyen yan dal uzmanı ağabey ve ablalarımın teşekkür ederim. Özellikle tez sürecimde de desteğini esirgemeyen Dr. Olgu Erkin Çınar ve Dr. Merve Güner'e teşekkürlerimi sunarım.

Yoğun tempo içerisinde her zaman desteklerini eksik etmeyen kıdemlilerime ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dostluklarını hiçbir zaman eksik etmeyen, her zaman yan yana durduğum lise arkadaşlarıma ve fakülte arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en çok emeği olan, bir an bile desteğini, inancını, sevgisini esirgemeyen ailem, annem ve babam Arife Bayram ile Recep Bayram'a ve kız kardeşim Ela Bayram'a gönülden teşekkür ederim.

Her daim bilimi rehber olarak gösteren, kurduğu cumhuriyetin sağladığı kazanımlar ve eğitimde fırsat eşitliği sayesinde bugünlere gelebildiğim ve her daim ilkelerini kendime rehber edindiğim, Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Bayram A. İ. Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarına Ait Ara Değerlendirmede Yapılan Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçlarının Retrospektif Olarak İncelenmesi; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2025, Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), lenfomaların en yaygın türlerinden biri olan ve genellikle hızlı bir şekilde ilerleyen bir kanser türüdür. Hastalığın tanısını koymakta klinik, laboratuvar parametreleri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi yer almaktadır. Bu faktörlerin içinde olduğu farklı indeksler geliştirilmiş olup, tanı anında hastalığın seyrini öngörebilmeye çalışılmaktadır. Hastaların sağkalımını ve prognozunu tahmin etmede literatürde farklı görüşler mevcuttur. Çalışmamızın amacı DBBHL hastalarının retrospektif olarak incelenerek tedavi öncesi, interim değerlendirme parametreleri ve tedavi sonu değerlendirme parametrelerinin genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerine etkisini incelemektir. Çalışmaya 180 hasta alınmış olup hastaların tedavi öncesi yaşı, komorbidite varlığı, cinsiyeti, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi, B semptomları, patolojik özellikleri, kemoterapi rejimleri, prognostik indeksleri, ektranodal tutulum yerleri, tedavi öncesi pozitron emisyon tomografisi (PET) bulguları, interim PET parametreleri ve tedavi sonu PET parametreleri incelenmiştir. İlk basamak tedavileri incelendiğinde elde edilen sonuçlar; hastaların %78,9'unun (142) remisyonda olduğu görüldü. Hastaların %21,1'inin (38) aktif hastalığa sahip olduğu görüldü. Daha sonra takiplerinde hastaların %30,6'sının (55) progresyon ve/veya nüks geliştirdiği gözlemlendi. Hastaların %12,2'sinde (22) refrakter hastalık tespit edildi. Hastaların %18,9'unun (34) hastalıkla doğrudan ilişkili nedenlerden dolayı yaşamını yitirdiği görüldü. Progresyon varlığına göre inceleme yaptığımızda, germinal merkez dışı kaynaklı lenfoma, kemik iliği tutulumu, karaciğer tutulumu, uluslararası prognostik indeks (IPI), ulusal kapsamlı kanser ağı-uluslararası prognostik indeks (NCCN-IPI), yaşa göre uyarlanmış-uluslararası prognostik indeks (AA-IPI); bazal, interim ve tedavi sonu PET parametrelerinde progresyonu ve sağkalımı tahmin etmede önemli faktörler olarak bulundu. Ayrıca aynı parametreleri progresyonu ve sağkalımı ön görme gücünü test ettiğimizde ileride uluslararası prognostik indekslerde kullanabilecek parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bularak literatüre sunduk.

Anahtar Kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Prognoz, Genel Sağkalım

ABSTRACT

Bayram A. İ. Retrospective Analysis of Clinical, Laboratory, and Imaging Findings in Interim Evaluation of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma; Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Specialty Thesis; Ankara, 2025, Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is one of the most common types of lymphoma, and is typically characterized as a rapidly progressing cancer. Diagnosis involves clinical evaluation, laboratory parameters, imaging methods, and biopsy. Various prognostic indices incorporating these factors have been developed to predict the disease course at the time of diagnosis. However, different opinions exist in the literature regarding the prediction of survival and prognosis in DLBCL. The aim of our study was to retrospectively evaluate DLBCL patients by analyzing pre-treatment, interim assessment, and post-treatment parameters, and their effects on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). A total of 180 patients were included in the study. Parameters such as age, comorbidities, gender, lactate dehydrogenase (LDH) levels, B symptoms, pathological features, chemotherapy regimens, prognostic indices, extranodal involvement sites, pre-treatment positron emission tomography (PET) findings, interim PET parameters, and post-treatment PET parameters were analyzed. First-line treatment outcomes revealed that 78.9% (142) of patients were in remission, while 21.1% (38) had active disease. During follow-up, 30.6% (55) of the patients experienced progression and/or relapse, and 12.2% (22) were identified as having refractory disease. Additionally, 18.9% (34) of the patients died due to disease-related causes. When analyzed based on the presence of progression, significant associations were observed with non-germinal center-derived lymphoma, bone marrow involvement, liver involvement, International Prognostic Index (IPI), National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index (NCCN-IPI), Age-Adjusted International Prognostic Index (AA-IPI), as well as baseline, interim, and post-treatment PET parameters. Furthermore, when the predictive power of these parameters for progression and survival was tested, certain statistically significant results were identified, suggesting their potential inclusion in future international prognostic indices. These findings have been presented to contribute to the existing literature.

Keywords: Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Prognosis, Overall Survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR	IX
TABLolar DİZİNİ	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	3
2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Risk Faktörleri.....	3
2.3. Moleküler Biyoloji ve Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	4
2.4. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Klinik Tanı.....	5
2.5. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Prognostik Faktörleri.....	7
2.6. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Evreleme.....	8
2.7. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi.....	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. Araştırmanın Tipi.....	11
3.2. Araştırmanın Yeri.....	11

3.3. Araştırmanın Zamanlaması ve Evreni	11
3.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları.....	11
3.5. Etik Kurul Onayı.....	13
3.6. İstatistiksel Analiz	13
4. BULGULAR	15
4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikleri.....	15
4.2. Hastaların Tedavi Modaliteleri.....	17
4.3. Tedavi Yanıt Oranları ve Sağkalımlar	18
4.4 Görüntüleme Değerlendirmeleri.....	22
4.5. Progresyon İncelemeleri.....	26
4.6. Sağkalım incelemeleri.....	29
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	62
8.1. Ek-1 Veri Toplama Formu	62
8.2. Ek-2 Etik Kurul Onayı.....	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

?: Yüzde

AA-IPI: Yaşa göre Uyarlanmış Uluslararası Prognostik İndeks

ABC: Aktive B Hücre (Activated B-Cell)

AIDS: Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

AlloKİT: Allojeneik Kemik İliği Transplantasyonu

B2-MG: Beta2- Mikroglobulin

BCL2: B-Hücreli Lenfoma 2 geni

BCL6: B-Hücreli Lenfoma 6 geni

BHL: B-Hücreli Lenfoma

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAR-T: Kimerik Antijen Reseptör-T Hücre

DBBHL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DeltaSUV: İncelemeler Arası SUVmaks Farkı

Dmaks: Tedavi Başlangıcında Birbirine En Uzak Glukoz Tutulumu Olan Yerlerin Farkı

DNA: Deoksiribonükleik asit

DS: Deauville Skoru

EAA: Eğri Altındaki Alan (AUC)

EBV: Epstein-Barr Virüsü

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FISH: Floresan İn Situ Hibridizasyon

FNA: İnce İğne Biyopsisi

GA: Güven Aralığı

GC: Germinal Merkez

GİS: Gastrointestinal Sistem

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HL: Hodgkin Lenfoma

HR: Risk Oranı (Katsayısı)

ICD: Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması

IgA: İmmünglobulin A

IgG: İmmünglobulin G

IgM: İmmünglobulin M

IMPI: Uluslararası Metabolik Prognostik İndeks

IPI: Uluslararası Prognostik İndeks

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

KT: Kemoterapi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSI: Mikrosatellit İnstabilite

MTV: Metabolik Tümör Volümü

MYC: Myelocytomatosis Virüs Onkogen Homoloğu

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NCCN-IPI: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı – Uluslararası Prognostik İndeks

NEJM: New England Journal of Medicine

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

OtoKİT: Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

OS: Genel Sağkalım

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PFS: Progresyonsuz Sağkalım

qPET: Kantitatif PET

R-CHOP: Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednizon

RT: Radyoterapi

SA-IPI: Evreye göre Uyarlanmış Uluslararası Prognostik İndeks

SS: Standart Sapma

SUVliver: Karaciğer Glukoz Alım Değeri

SUVmaks: Maksimum Glukoz Alım Değeri

SUVpeak: Zirve Glukoz Alım Değeri

TLG: Tımör Lezyon Glikolizisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1: Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

Tablo 4.2: Çalışma Grubunun Başlangıç Tam Kan Sayımı ve Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.3: Çalışma Popülasyonuna Uygulanan Tedavi Protokolleri

Tablo 4.4: Çalışma Popülasyonu İlk Kemoterapi Sonrası Sonlanım Noktaları (Lugano Kriterleri)

Tablo 4.5: Çalışma Popülasyonu Sonlanımları

Tablo 4.6: Hastaların Progresyon Varlığına göre Demografik Faktörlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7: Hastaların Progresyon Varlığına göre Hastalık İlişkili Faktörlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.8: Hastaların Progresyon Varlığına göre Görüntüleme ile İlgili Göstergelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.9: Hastaların Progresyon Varlığına göre Fonksiyonellik ve Prognostik Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.10: Bir Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Tablo 4.11: Üç Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Tablo 4.12: Beş Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Tablo 4.13: Hastaların Hastalık İlişkili Mortalite Varlığına göre Demografik Faktörlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.14: Hastaların Hastalık İlişkili Mortalite Varlığına göre Hastalık İlişkili Faktörlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.15: Hastaların Hastalık İlişkili Mortalite Varlığına göre Fonksiyonellik ve Prognostik Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.16: Hastaların Hastalık İlişkili Mortalite Varlığına göre Görüntüleme ile İlgili Göstergelerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.17: Bir Yıllık Hastalısız Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Tablo 4.18: Üç Yıllık Hastalısız Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Tablo 4.19: Beş Yıllık Hastalısız Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Tablo 4.20: IPI Skorlarının Progresyon Varlığına göre Değerlendirilmesi

Tablo 4.21: IPI Skorlarının Progresyonu Öngörmedeki Gücü

Tablo 4.22: IPI Skorlarının Sağkalımı Öngörmedeki Performans Değerlendirmesi

Tablo 4.23: IPI Skorlarının Sağkalım Öngörmedeki Performans Değerlendirmesi

Tablo 4.24: İnterim PET Parametrelerinin Progresyonu Öngörmedeki Performans Değerlendirilmesi

Tablo 4.25: İnterim PET Parametrelerinin Sağkalımı Öngörmedeki Performans Değerlendirilmesi

Tablo 4.26: Tedavi Sonu PET Parametrelerinin Progresyonu Öngörme Performansı Değerlendirilmesi

Tablo 4.27: Tedavi Sonu PET Parametrelerinin Sağkalımı Öngörme Performansı Değerlendirilmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1: A: Bazal PET Görünümü, B: MTV ve TLG Ölçümü, C: Dmaks Ölçümü, D: İnterim PET Görünümü

Şekil 4.1: Karaciğer Tulumunda Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi

Şekil 4.2: Üç Yıllık İzlemede R-CHOP Benzeri Tedavi ile Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi

Şekil 4.3: Beş yıllık izlemede R-CHOP Benzeri Tedavi ile Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi

Şekil 4.4: Erkek Cinsiyetin Bir Yıllık Sağkalıma Etkisi

Şekil 4.5: NCCN-IPI Skoru ile Bir Yıllık Sağkalım İlişkisi

Şekil 4.6: NCCN-IPI Skorunun Üç Yıllık Sağkalım Etkisi

Şekil 4.7: İnterim Deauville Skorunun Beş Yıllık Sağkalım Etkisi

Şekil 4.8: NCCN-IPI Skorunun Beş Yıllık Sağkalım Etkisi

Şekil 4.9: Progresyon Varlığına Göre Yapılan IPI Alt Tipleri Arasında Progresyon Öngörme Gücü

Şekil 4.10: IPI Alt Tiplerinin Sağkalım Öngörme Performans Eğrisi

Şekil 4.11: İnterim PET Parametrelerinin Progresyon Öngörme Performans Değerlendirmesi

Şekil 4.12: İnterim PET Parametrelerinin Sağkalım Öngörme Performans Değerlendirmesi

Şekil 4.13: Tedavi Sonu PET Parametrelerinin Sağkalımı Ön Görmede ROC Eğrisine Göre Değerlendirilmesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma, dünya genelinde hematolojik kanserler arasında önemli bir yer tutmakta ve her yıl binlerce yeni vaka teşhis edilmektedir. 2020 yılı verilerine göre, dünya çapında yaklaşık 75000 yeni lenfoma vakası rapor edilmiştir [1].

Hodgkin lenfoma, Reed-Sternberg hücrelerinin varlığı ile karakterize edilen bir lenfoma türüdür ve genellikle genç erişkinlerde görülür. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) ise daha heterojen bir grup olup, B hücreleri veya T hücrelerinden kaynaklanabilmektedir; bu tür, yaşlı bireylerde daha sık rastlanmaktadır [2]. Her iki lenfoma türü de farklı klinik özellikler, prognoz ve tedavi yaklaşımları gerektirmektedir.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), lenfomaların en yaygın türlerinden biri olan ve genellikle hızlı bir şekilde ilerleyen bir NHL türüdür. Bu hastalık, lenfatik sistemin B hücrelerinden kaynaklanır ve genellikle lenf düğümlerinde, dalakta veya kemik iliğinde başlar. DBBHL, histolojik olarak büyük, anormal hücrelerin varlığı ile karakterizedir ve çoğunlukla agresif bir büyüme gösterir. Belirtileri arasında gece terlemeleri, kilo kaybı, ateş ve halsizlik yer alır. Tanı, biyopsi ve görüntüleme testleri ile konulmakta ve tedavi genellikle kemoterapi, radyoterapi ve bazı durumlarda kök hücre naklini içermektedir [3].

DBBHL'nin etkin bir şekilde yönetimi için patolojik tanı ve görüntüleme yöntemleri kritik öneme sahiptir.

Patoloji, DBBHL tanısında temel bir rol oynamaktadır. Histopatolojik inceleme, biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi ile yapılır ve hastalığın türü, evresi ve prognozu hakkında değerli bilgiler sunar. B hücrelerinin morfolojisi, analizi ve genetik özellikler, tanının kesinleşmesine ve tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olur. Özellikle, immünohistokimyasal boyama yöntemleri, lenfoma alt tiplerinin ayırımında önemli bir araç olarak kullanılmaktadır [4].

Görüntüleme yöntemleri ise hastalığın yayılımını değerlendirmek ve tedavi yanıtını izlemek için kullanılır. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi teknikler, lenfoma lezyonlarının yerleşimini ve büyüklüğünü belirlemek için kritik öneme sahiptir. Pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (PET-BT), hem morfolojik hem de metabolik bilgileri bir

araya getirerek, tedavi süreçlerinin izlenmesinde ve hastalığın tekrar riskinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar [5]. Son yıllarda, PET-BT görüntüleme yöntemi, bu tür lenfoma hastalarının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

PET-BT, hem metabolik hem de anatomik bilgiyi bir araya getirerek, tümörlerin varlığını ve yayılma durumunu daha etkili bir şekilde belirlemeye yardımcı olur. Bu yöntem, özellikle tedavi öncesi ve sonrası yanıt değerlendirmesi için büyük bir avantaj sağlar. Tedavi sonrası PET-BT, hastalığın nüks etme riskini değerlendirmekte ve uygun takip stratejileri geliştirmekte kritik bir araçtır [6].

DBBHL tedavisinde, PET-BT'nin sağladığı bilgiler, hastalığın evresini belirlemede, tedavi sürecinin etkinliğini izlemekte ve tedaviye yanıtı değerlendirmekte kullanılır. Örneğin, yüksek başlangıç glukoz metabolizması gösteren tümörler, daha agresif bir tedavi yaklaşımını gerektirebilir. Ayrıca, PET-BT'nin sağladığı erken yanıt bilgileri, hastaların prognozunu belirlemede ve klinik karar verme süreçlerinde önemli katkılar sunmaktadır [7].

Sonuç olarak, DBBHL tedavisinde PET-BT, tanı koyma, evreleme, tedavi yanıtı izleme ve prognoz belirleme aşamalarında kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, onkolojik görüntüleme alanındaki gelişmeler, DBBHL gibi malignitelerin yönetiminde önemli bir değişim yaratmaktadır.

Bu tez, DBBHL tedavisinde patoloji ve görüntülemenin rolünü derinlemesine incelemeyi amaçlamakta; tanı, evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi gibi kritik süreçlerin nasıl optimize edilebileceğini araştırmayı hedeflemektedir. Bu bağlamda, literatürdeki güncel çalışmalar ve klinik uygulamalar ışığında, DBBHL yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımın önemine vurgu yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji ve İnsidans

DBBHL, hematopoetik sistemin maligniteleri arasında en yaygın olanlarından biridir. Tüm lenfomaların yaklaşık %30-40'ını oluşturarak, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

DBBHL, genellikle yetişkinler arasında daha yaygın olup, yaşla birlikte insidansı artar. Ortalama yaş, tanı anında genellikle 60'tır, ancak genç bireylerde de görülebilir. Kadınlar ve erkekler arasında insidans farklılıkları gözlemlense de erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir. Epidemiyolojik veriler, DBBHL'nin belirli coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda farklı insidans oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin, Kuzey Amerika ve Avrupa'da daha yüksek insidans rapor edilmekte iken, Asya ve Afrika'da daha düşük oranlar gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, HIV/AIDS gibi immünespresif durumlar, DBBHL gelişim riskini artırmaktadır [3]. DBBHL'nin insidansı, son yıllarda artış göstermiştir. Bu artış, daha iyi tanı yöntemleri ve yaşlanan nüfus ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve yaşam tarzı da DBBHL gelişiminde etkili olabilmektedir [8].

2.2. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Risk Faktörleri

DBBHL, çeşitli risk faktörlerinin etkisi altında gelişen kompleks bir hastalıktır. Bu faktörler genetik, çevresel ve immünolojik etmenler olarak sınıflandırılabilir.

2.2.1. İmmün Yetmezlik

İmmün yetmezlik, DBBHL gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. HIV/AIDS, organ nakli sonrası immünespresyon ve otoimmün hastalıklar (örneğin, Sjögren sendromu) gibi durumlar, lenfoma riskini artırmaktadır. Özellikle HIV pozitif bireylerde DBBHL insidansı belirgin şekilde yüksektir [9].

2.2.2. Genetik Yatkınlık

Genetik faktörler de DBBHL gelişiminde rol oynamaktadır. Ailede lenfoma öyküsü bulunan bireylerde, hastalığın görülme riski artmaktadır. Ayrıca, belirli genetik mutasyonlar ve kromozom anormallikleri, DBBHL ile ilişkilendirilmiştir [10].

2.2.3. Çevresel Etmenler

Çevresel faktörler, DBBHL riskini artıran diğer bir önemli gruptur. Pestisitler, bazı kimyasallar ve radyasyon maruziyeti gibi çevresel etmenler, lenfoma gelişim riskini etkileyebilir. Özellikle tarımsal alanlarda çalışan bireylerde bu riskin arttığı gözlemlenmiştir [11].

2.2.4. Yaş ve Cinsiyet

Yaş, DBBHL için önemli bir risk faktörüdür; hastalık genellikle 60 yaş ve üzerindeki bireylerde daha sık görülür. Ayrıca, erkeklerde DBBHL insidansı kadınlara göre daha yüksektir. Bu durum, hormonal farklılıklar ve yaşam tarzı faktörleriyle ilişkilendirilmektedir [12].

2.2.5. Diğer Risk Faktörleri

Obezite, sigara kullanımı ve bazı enfeksiyonlar da BHL gelişim riskini artırabilen faktörler arasında yer alır. Örneğin, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve Helicobacter pylori enfeksiyonları DBBHL ile ilişkilendirilmiştir [12].

2.3. Moleküler Biyoloji ve Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DBBHL, genellikle hızlı büyüyen bir kanser türüdür ve B hücrelerinin malign transformasyonu ile karakterizedir. Moleküler biyoloji perspektifinden, bu lenfoma türü genetik ve epigenetik değişikliklerle şekillenir. DBBHL, moleküler biyoloji açısından karmaşık bir hastalıktır. Genetik ve epigenetik değişiklikler, bu hastalığın patogenezi üzerinde önemli etkilere sahiptir.

2.3.1 Genetik Değişiklikler

DBBHL'nin patogenezinde etkili olan çeşitli genetik değişiklikler, hücresel sinyal yollarını, hücre döngüsünü, apoptoz mekanizmalarını ve immün düzenleyici genleri etkilemektedir. DBBHL'da en sık gözlenen genetik anormallikler MYC, BCL2 ve BCL6 genlerinde oluşan translokasyonlar, mutasyonlar ve kopya sayısı değişiklikleridir [13]. Bu değişiklikler, lenfomaların klinik seyrini, prognozunu ve tedaviye yanıtını etkileyen faktörler olarak öne çıkmaktadır.

2.3.2 Epigenetik Modifikasyonlar

Bunun yanı sıra, epigenetik değişiklikler de B hücreli lenfoma gelişiminde önemli rol oynamaktadır. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları, kanser hücrelerinin gen ekspresyonunu düzenler ve bu durum, B hücrelerinin malign dönüşümünü kolaylaştırır [14].

2.3.3 Mikrosatellit İnstabilite

DBBHL’de mikrosatellit instabilite (MSI) de önemli bir rol oynamaktadır. MSI, DNA onarım mekanizmalarındaki hatalardan kaynaklanır ve tümörlerin immünojenik özelliklerini etkileyebilir. Bu özellik, tedaviye yanıtı etkileyen bir biyomarker olarak değerlendirilmektedir [14].

2.3.4. Moleküler Sınıflandırma

Moleküler biyoloji çalışmaları, DBBHL’nin alt tiplerini belirlemek için kullanılmaktadır. Örneğin, DBBHL, ABC (Aktive B-hücre) ve GC (Germinal merkez) alt gruplarına ayrılır. Bu sınıflandırma, tedavi yanıtı ve prognoz açısından önemli bilgiler sunar [14]. DBBHL, histolojik ve moleküler özelliklere dayalı olarak çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır. Bu sınıflandırmalar, hastalığın yönetimi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır.

2.4. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Klinik Tanı

DBBHL, genellikle hızlı ilerleyen bir malignitedir ve erken tanı, tedavi başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Klinik tanı süreci, hastanın semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemlerini içermektedir.

2.4.1. Klinik Belirtiler

DBBHL’nin belirti ve bulguları genellikle genel sağlık durumunu etkileyen belirgin olmayan semptomlar içerir. Bu belirtiler şunları kapsar:

- **B semptomları:** Ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı.
- **Lenfadenopati:** Boyun, aksiller veya inguinal gibi bölgelerdeki lenf düğümlerinde şişlik.
- **Organomegali:** Dalak ve karaciğerin büyümesi.

Bu semptomlar, hastalığın evresine ve tümörün yerleşim yerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir [2].

2.4.2. Laboratuvar Testleri

DBBHL tanısında tam kan sayımı ve periferik yayma önemli ilk basamak testleridir. Anemi, lökositoz ve trombositopeni gibi bulgular, hastalığın yayılımını ve kemik iliği tutulumunu gösterme potansiyeline sahiptir. Özellikle laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, tümör yükünü ve hastalığın agresifliğini yansıtan bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılır [15]. Yüksek LDH seviyeleri, DBBHL'nin kötü prognoz ile ilişkilendirildiği için klinik kararları yönlendirmede önemli bir rol oynar.

2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

DBBHL evrelemesi için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Bu yöntemler arasında:

- **Toraks ve Abdominal BT:** Lenfadenopati ve organomegali varlığını değerlendirmek için.
- **PET-BT:** Metabolik aktiviteyi göstererek, tümörlerin yerini ve yayılımını belirlemek için kullanılır. Tedavi başlangıcı, ara değerlendirme (İnterim) ve tedavi sonu değerlendirmelerde kullanılmaktadır. Her bir değerlendirmede çeşitli parametreler incelenmektedir. SUVmean, PET taramalarında referans değer olarak kullanılan parametredir. SUVmaks (Standardize glukoz alım değeri), PET taramalarında bir bölgedeki en yüksek radyofarmasötik tutulumu ölçen parametredir. SUVmaks, genellikle tümörün en metabolik aktif bölgesini temsil eder. Metabolik tümör hacmi (MTV), kanser hastalarında tümör yükünü değerlendirmek, tedavi yanıtını izlemek ve prognozu tahmin etmek için kullanılır. Total lezyon glikolizisi (TLG), PET görüntülemesinde tümörün metabolik aktivitesini ve hacmini birleştirerek tümör yükünü değerlendiren önemli bir parametredir [16]. qPET (kantitatif PET), nükleer tıp uzmanlarının florodeoksi glukoz (FDG) PET-BT incelemelerinde hastalığın gidişatını değerlendirmek ve progresyon riskini tahmin etmek için kullandığı kantitatif bir parametredir [17]. PET-BT, tedavi yanıtını değerlendirmek için de önemlidir [5]. Dmaks, hastalık öncesi PET'in parametresidir ve mm cinsinden ölçülmektedir. Bu parametre, hastalığın yaygınlığını ve coğrafi dağılımını yansıtır. Bu değer, hastalığın

metabolik aktivitesini yansıtarak tedaviye yanıtın öngörülmesinde önemli bir role sahiptir [18]. Tedavi sonunda da Lugano sınıflamasına uygun olarak yanıt değerlendirilir [19].

2.4.4. *Biyopsi*

Kesin tanı için lenf nodu veya etkilenmiş dokudan biyopsi alınması gereklidir. Biyopsi, malign hücrelerin varlığını ve histolojik tipini belirlemek için kritik bir adımdır. İki ana biyopsi türü vardır:

- **İnce İğne Biyopsisi (FNA):** Genellikle hızlı ve minimal invaziv bir yöntemdir, ancak yeterli materyal sağlamayabilir.
- **Eksizyonel Biyopsi:** Daha büyük bir doku parçası alındığından, kesin tanı için daha güvenilir bir yöntemdir [3].

DBBHL'nin klinik tanısı, detaylı bir değerlendirme süreci gerektirir. Semptomlar, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi, hastalığın tanısı ve evrelemesi açısından önemli bileşenlerdir.

2.5. **Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Prognostik Faktörleri**

Büyük B hücreli lenfoma prognostik faktörleri, hastalığın başlangıcındaki belirli özellikler ve hastanın genel durumu ile ilişkilidir. Bu faktörler arasında en önemlileri şunlardır:

1. **Yaş ve Cinsiyet:** 60 yaş üzerindeki hastalar daha kötü prognoza sahipken, kadın hastalar genellikle erkeklere göre daha iyi sonuçlar göstermektedir [20].
2. **Performans Durumu:** Karnofsky performans durumu veya ECOG performans durumu gibi ölçekler, hastanın genel sağlığını ve fonksiyonlarını değerlendirir. Düşük performans durumu, kötü prognoz ile ilişkilidir [20].
3. **Hastalık Evresi:** Ann Arbor evrelemesi, hastalığın yayılımını belirlemek için kullanılır. Evre IV hastalar, evre I veya II hastalara göre genellikle daha kötü bir prognoza sahiptir [20].
4. **LDH Düzeyi:** Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, hücre hasarının bir göstergesi olup, yüksek LDH seviyeleri kötü prognoz ile ilişkilidir [20].

5. **Biyomarkerler:** MYC ve BCL2 genlerinin aynı anda ekspresyonu, daha agresif bir hastalık seyrini işaret eder ve kötü prognoz ile ilişkilidir [14].
6. **Tümör Büyüklüğü:** Tümörlerin boyutu, hastalığın prognozunu etkileyebilen bir başka faktördür. Büyük tümörler genellikle daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir [3].

Bu prognostik faktörler, DBBHL hastalarının tedavi planlarının oluşturulmasında ve prognozlarının değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Bu faktörlerin içinde olduğu farklı indeksler geliştirilmiş olup, tanı anında hastalığın seyrini ön görebilmeye çalışılmaktadır. İlk olarak 1993 yılında literatüre sunulan uluslararası prognostik indeks (IPI) oluşturulmuştur. IPI; yaş, LDH seviyesi, Ann Arbor evresi, performans skoru (ECOG-PS) ve ektranodal tutulumu içermektedir. 5 üzerinden puanlanmakta olup, 0-1 puan olması durumunda düşük riskli, 2 puan olması durumunda düşük-orta riskli, 3 puan olması durumunda orta-yüksek riskli ve 4-5 puan olması durumunda yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir [21]. Daha sonrasında yaş, evre, rituksimab, metabolik durumlara özel IPI'ler geliştirilmiştir. Ayrıca orijinal IPI temel alınarak NCCN tarafından geliştirilen IPI-NCCN bulunmaktadır. IPI-NCCN'de yaş grupları, LDH seviyesi arasında gruplandırmalar yapıp yine 4 gruba ayrılarak risk sınıflaması yapılmıştır [22]. IPI-AA (Yaşa göre uyarlanmış IPI) de yaş modellemesi yapılmaktadır [21]. Ayrıca, IPI skoru düşük risk grubundan olan DBBHL için IPI-SA (Evreye göre uyarlanmış IPI) oluşturulmuştur [23]. Son olarak Nisan 2024'te IMPI (Uluslararası Metabolik Prognostik İndeks) geliştirilmiştir [24].

2.6. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Evreleme

Evreleme, hastalığın tedavi planlaması ve prognozunun değerlendirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. DBBHL evrelemesi genellikle Ann Arbor sistemi kullanılarak yapılır. Bu sistem, hastalığın yayılımını dört evrede tanımlar:

- **Evre I:** Hastalık, yalnızca bir lenf nodu bölgesini veya bir ektranodal alanı etkilemektedir. Bu evrede hasta genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir.
- **Evre II:** İki veya daha fazla lenf nodu bölgesi aynı tarafta etkilenmiştir. Bu evrede hastalık, diyaframın tek tarafı ile sınırlıdır ve tedaviye yanıt genellikle olumlu olur.

- **Evre III:** Hastalık, vücudun (diyaframın) her iki tarafındaki lenf nodlarını etkilemektedir. Bu evre, hastalığın daha yaygın olduğunu gösterir ve prognoz genellikle daha kötüdür.
- **Evre IV:** Hastalık, lenf nodları dışında bir veya daha fazla ektranodal organı etkiler. Bu evrede hastalığın yayılımı en ileridir ve tedaviye yanıt diğer evrelere göre daha düşük beklenmektedir [3].

DBBHL evrelemesi, klinik muayene, görüntüleme teknikleri (BT, PET-BT gibi) ve biyopsi gibi yöntemlerle gerçekleştirilir. Evrelemenin doğru bir şekilde yapılması, hastalığın tedavi sürecinde ve sonuçlarının değerlendirilmesinde büyük önem taşır. Ayrıca, evreleme sürecinde kullanılan diğer önemli faktörler şunlardır:

- **B Semptomları:** Ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı gibi semptomlar, hastalığın seyrini etkileyebilir.
- **LDH Düzeyleri:** Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, hastalığın aktivitesini ve prognozunu değerlendirmek için kullanılabilir [15].

2.7. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi

DBHHL, tedavi açısından heterojen bir hastalıktır ve tedavi yaklaşımları hastanın klinik özelliklerine, hastalığın evresine ve genel sağlık durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. DBBHL tedavisinde ilk basamak, genellikle kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi kombinasyonlarıdır.

2.7.1. Kemoterapi

DBBHL tedavisinin temel taşı, R-CHOP protokolü olarak bilinen kemoterapidir. Bu protokol, rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizondan oluşur. R-CHOP, evre I ve II hastalığı olan bireylerde sıklıkla birinci basamak tedavi olarak uygulanır ve evre III ve IV hastalığı olan bireylerde de etkili sonuçlar vermektedir [4]. Hastanın performans durumuna ve komorbiditelerine göre farklı kemoterapi protokolleri tercih edilebilir. Nüks ya da refrakter hastalık olması durumunda farklı kemoterapi protokolleri uygulanabilmektedir.

2.7.2. Hedefe Yönelik Tedavi

Rituksimab, B hücrelerine spesifik bir monoklonal antikor olup, DBBHL tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Rituksimab'ın kullanımı, tedavi sonuçlarını iyileştirmiştir. Rituksimab ile uygulanan kemoterapinin, yalnızca kemoterapi alan hastalara göre daha yüksek yanıt oranları sağladığını göstermektedir [20].

2.7.3. Radyoterapi

Radyoterapi, çoğunlukla lokalize hastalığı olan bireylerde tamamlayıcı bir tedavi olarak kullanılır. Evre I hastalığı olan bazı hastalarda, radyoterapi tek başına tedavi olarak uygulanabilmektedir. Bununla birlikte, radyoterapi genellikle sistemik tedaviye ek olarak (örneğin bulky hastalığı bulunan olgularda) kullanılır [3].

2.7.4 Kemik İliği Transplantasyonu

Kemik iliği transplantasyonu (KİT), tedaviye dirençli (refrakter) veya nüks eden (relaps) hastalar için daha ileri tedavi yaklaşımları gerekmektedir. Kemik iliği transplantasyonu (hematopoetik kök hücre nakli), bu refrakter veya relaps DBBHL vakalarında hayatta kalımı artırmak ve hastalığın kontrolünü sağlamak için önemli bir tedavi yöntemidir. Otolog kemik iliği transplantasyonu (OtoKİT) ve Allojeneik kemik iliği transplantasyonu (AlloKİT) olmak üzere iki tipi özellikle uygulanmaktadır. Ancak bu tedavi yöntemi ciddi yan etkilere ve komplikasyonlara yol açabileceğinden, hasta seçimi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Transplantasyon, uygun adaylarda ve multidisipliner bir yaklaşım altında uygulanmalıdır.

2.7.4. Yeni Tedavi Yöntemleri

Son yıllarda, CAR-T (Kimerik antijen reseptör-T Hücre) tedavisi gibi yenilikçi yaklaşımlar, relaps veya refrakter DBBHL hastalarında umut verici sonuçlar göstermektedir. CAR-T tedavisi, hastanın T hücrelerinin genetik olarak modifiye edilerek tümör hücrelerini hedef almasını sağlar ve ileri evre hastalarda oldukça yüksek yanıt oranları bildirilmiştir [25].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Zamanlaması ve Evreni

Araştırmaya 01 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurup DBBHL tanısı alan tüm hastalar dahil edilmiştir. Araştırma boyunca hastalar dışlama kriterlerinin varlığı açısından değerlendirilmiş, dışlama kriterlerinden herhangi birisine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplam 279 hasta DBBHL tanısı almıştır. 99 hasta çeşitli sebeplerle çalışmadan çıkarılmıştır. Bu 99 hastanın bir kısmı ikinci bir görüş için başvurmuş, bir kısmı ise takiplerini başka hastanelerde sürdürmeye karar vermiştir. Ayrıca bazı olgular sistem bilgilerinde eksiklikler olması sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. Bu kapsamda toplam 180 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı olması

Dışlanma Kriterleri:

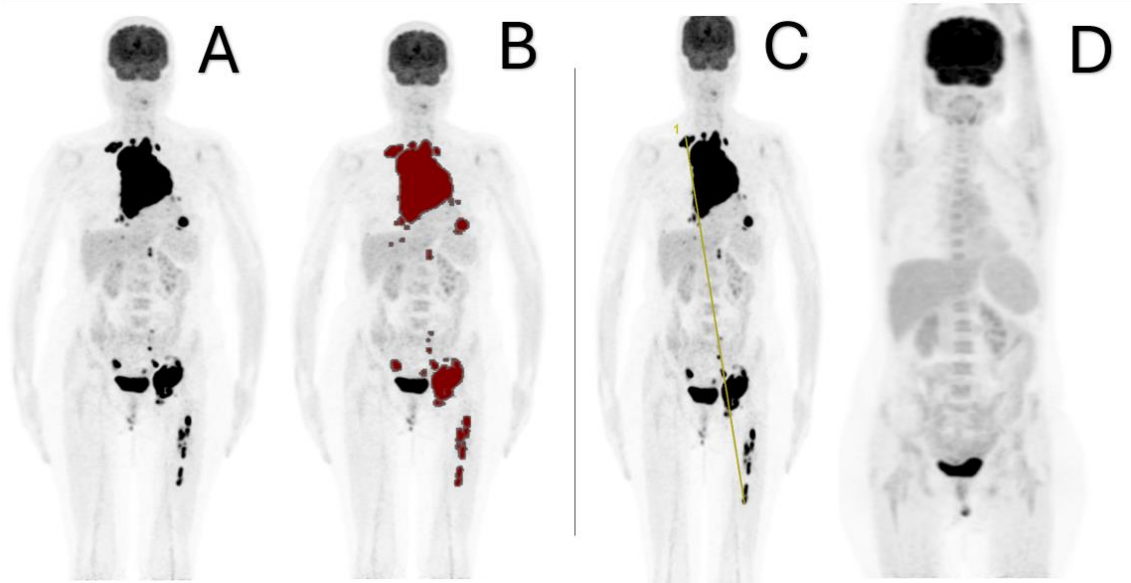
- 18 yaş altında olmak
- Nucleus üzerinden medikal bilgilere veya hasta sonuçlarına ulaşamaması

3.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları

Hasta bilgileri hastane otomasyon sisteminden anonimize edilmiş bir şekilde temin edilmiştir. Bunun için, Hastane Bilgi İşlem Müdürlüğüne başvurularak, tanısı DBBHL (ICD kodu C.83.3) olan hastaların belirlenmesi ve bu hastaların DBBHL tanısı

aldığı tarihten son takip tarihine kadar olan süreye ait muayene notlarının, görüntüleme, patoloji ve laboratuvar sonuçlarının hastaların kimlik bilgileri (TC kimlik numarası, isim, soy isim, adres, telefon numarası) görünmeyecek şekilde tarafımıza verilmesi istenmiştir. Bu şekilde elde edilen hasta bilgileri her hastaya özel bir çalışma kodu verilerek kaydedilip, tüm analizler bu veri seti üzerinden yapılmıştır. Araştırma kapsamında hastalar dahil etme ve dışlama kriterleri ile değerlendirilmişlerdir. 18 yaş ve üzerinde olan ve DBBHL tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaşın altında olan ve yeterli demografik, radyolojik, patolojik verisi olmayan olgular çalışmadan dışlanmıştır.

FDG PET-BT görüntüleme için hastaların koronal, sagittal ve aksiyel planda elde edilen PET, BT ve PET-BT füzyon ve maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüleri Advantage Workstation 4.6 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) iş istasyonunda değerlendirildi. Hastaların bazal, interim ve tedavi sonu PET-BT görüntülerinden MTV ve TLG hesaplandı. MTV hesaplanırken standart tutulum değeri (SUV) ≥ 4 olan hacimler dahil edilmiş olup, TLG de bu MTV değeri ile ortalama standart tutulum değerinin (SUVmean) çarpımından elde edildi [26]. Ayrıca bazal PET görüntülerinden en yüksek maksimum standart tutulum değeri (SUVmaks) ile birlikte iki lezyon arası en uzak mesafeyi tanımlayan Dmaks not edildi [18]. İnterim PET-BT ve tedavi sonu PET-BT görüntülerinde de Deauville skoru [19] ve qPET skorunu hesaplamak için karaciğer sağ lobdaki yaklaşık 30 ml'lik bir hacimdeki normal parankimin SUVmean'i not edildi [27]. Ayrıca interim ve tedavi sonu görüntülemelerde FDG tutulumu gösteren lezyon varlığında bu lezyonlardaki SUVmaks ve pik standart tutulum değeri (SUVpeak) de kaydedildi. MTV'nin dahil edildiği yeni tanımlanan bir belirteç olan International Metabolic Prognostic Index (IMPI) daha önceki çalışmalara benzer şekilde hesaplandı [28].



Şekil 3.1: A: Bazal PET Görünümü, B: MTV ve TLG Ölçümü (MTV Ölçümü Kırmızı Alanda Gösterilmektedir. TLG Ölçümü SUVmean ile MTV'nin Çarpımı ile Hesaplanmıştır.), C: Dmaks Ölçümü, D: İnterim PET Görünümü

3.5. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan SBA 24/277 proje numarasıyla 20.02.2024 tarihinde onay alınmıştır.

3.6. Araştırmanın İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel anlamda değerlendirilmesi amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 26 paket programı kullanılmıştır. Ölçüm değeri olarak elde edilen değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk veya Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Devamlı (Sürekli) değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama \pm standart sapma (SS) veya ortanca [minimum-maksimum] ile ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Progresyonsuz sağkalım ve hastaliksız sağkalım ile ilişkili faktörlerin mortaliteye etkisini açıklamak için Cox-regresyon modelleri kullanıldı. Modellerde yer alan faktörler tek değişkenli analiz sonuçlarına göre ve mevcut literatüre

göre belirlendi. Sonuçlar, ilgili %95 güven aralıkları (GA) ile risk oranları (HR) olarak belirtildi. Model uyumunun uygunluğu uyum indeksi ile değerlendirildi. Progresyonsuz ve hastalıksız sağkalım için Kaplan-Meier analizi uygulandı ve sağkalım eğrileri oluşturuldu. Bildirilen tüm p değerleri çift yönlü hipotezlere dayanıyordu ve %5'lik bir anlamlılık eşiğiyle değerlendirildi. Sonlanım noktalarını etkileyen bağımsız faktörlerin prediktif etkinliğini değerlendirmek için ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapıldı, ROC eğrileri çizilerek Eğri Altındaki Alan (EAA)(AUC), kesme değer ve %95 güven aralığı (GA), sensitivite ve spesifisite oranları hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

Çalışmaya 180 hasta dahil edildi. Çalışma popülasyonunda kadın katılımcıların oranı %45,6 (82) olarak görüldü. Hastaların ortalama yaşı $56,3 \pm 16,9$ yıl olarak bulundu. Yaş aralığı 19-92 yıl olup geniş bir spektrum göstermekteydi. Hastaların %59,4'ünde komorbidite mevcuttu. Çalışma grubunun %32,2'sinde çoklu komorbidite bulundu. Lenfoma evrelemesinde kullanılan Ann Arbor evrelemesi sistemine göre hastaların %50'sinde (90) evre IV hastalık olduğu görüldü. Erken evre olarak kategorize edilen evre I ve II olan hastaların oranları sırasıyla %11,1 (20) ve %25,6 (46) olarak saptandı. Evre III hastalık ise çalışma grubundaki hastaların %13,3'ü (24) idi. Hastalar histopatoloji alt tiplerine göre incelendiğinde, %70'inin (126) germinal merkez dışı alt tipe sahip olduğu bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi ortancası 80 (20-100) olarak bulundu. Çalışma grubunun %68,9'unda (124) ektranodal tutulum ve %37,2'sinde (67) bulky (kitlese) hastalık mevcuttu. Ektranodal tutulum bölgeleri arasında en sık karşılaşılanlar dalak %20 (36), kemik iliği %15,6 (28) ve gastrointestinal sistem (GIS) %13,9 (25) idi. Hastaların %41,7'sinde (75) B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) mevcuttu. Çalışma grubunun %84,4'ü (152) ECOG 0-1 performans durumunda iken, %15,6'sı (28) ECOG 2-3 performans durumuna sahipti. Çalışmamızda hastaların %55,6'sında (100 olguda) FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) analizi yapıldığı görülmüştür. MYC translokasyonu 8 hastada (%4,4), BCL-2 translokasyonu 14 hastada (%7,8), BCL-6 translokasyonu ise 26 hastada (%14,4) saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik bilgileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik Özellikleri		n=180(%)
Özellik		
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	82 (45,6)
	<i>Erkek</i>	98 (54,4)
Yaş, ortalama \pmSS yıl		56,3 \pm 16,9
Yaş, ortanca (minimum-maksimum) yıl		58,0 [19-92]
Komorbidite*		107 (59,4)
Çoklu komorbidite		58 (32,2)

Ann Arbor	<i>Evre I</i>	20 (11,1)
	<i>Evre II</i>	46 (25,6)
	<i>Evre III</i>	24 (13,3)
	<i>Evre IV</i>	90 (50,0)
Germinal merkez durumu	<i>Germinal Merkez</i>	54 (30,0)
	<i>Germinal Merkez Dışı</i>	126 (70,0)
Ki-67, ortanca (minimum-maksimum)		80 (20-100)
Bulky hastalık		67 (37,2)
Ekstranodal tutulum	<i>Toplam</i>	124 (68,9)
	<i>Kemik İliği Tutulumu</i>	28 (15,6)
	<i>Dalak Tutulumu</i>	36 (20,0)
	<i>Karaciğer Tutulumu</i>	13 (7,2)
	<i>Gastrointestinal Tutulumu</i>	25 (13,9)
	<i>Akciğer Tutulumu</i>	13 (7,2)
B semptomu varlığı		75 (41,7)
ECOG-PS	<i>0-1</i>	152 (84,4)
	<i>>2</i>	28 (15,6)
FISH**	<i>Çalışılmadı</i>	80 (44,4)
	<i>Çalışıldı</i>	100 (55,6)
	<i>MYC</i>	8 (4,4)
	<i>BCL2</i>	14 (7,8)
	<i>BCL6</i>	26 (14,4)
*Kororbiditeler; Hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve tiroid bozukluklarını içermektedir.		
**FISH incelemesinde bir hastamızda triple hit lenfoma, beş hastamızda double hit lenfoma tespit edildi.		
FISH: Fluorescent in situ hybridization, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status		

Hastalık başlangıcındaki tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri incelendiğinde; hemoglobin seviyesi $12,7 \pm 2,1$ g/dl olduğu görüldü. Lenfosit $1,4 \times 10^3$ /ml (0,2-26,4) ve nötrofil $4,80 \times 10^3$ /ml (0,1-14,1) seviyeleri olarak görüldü. Kandaki trombosit değeri 281×10^3 /ml (37-887) şeklinde sonuçlandı. Hastaların Beta-2

mikroglobulin 2128 ng/ml (1024-20000) ve LDH U/L 418,6 (117-2975) şeklindeydi. Albümin g/dl 4,0 (2,4-5,1) ve globulin g/dl 3,1 ± 0,6 şeklindeydi. İmmüoglobulin seviyeleri; IgG 1040 mg/dl (9,6-3270), IgA 200 mg/dl (3,4-684), IgM 101 mg/dl (6,0-646) şeklindeydi. Sedimentasyon hızı 26,0 mm/saat (2,0-120) olarak bulundu. Hastaların hastalık başındaki laboratuvar parametrelerinin dağılımları Tablo 4.2’te gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Çalışma Grubunun Başlangıç Tam Kan Sayımı ve Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Özellik	n=180
Hemoglobin, g/dl ortalama ± SS	12,7 ±2,1
*Nötrofil, x10 ³ /ml	4,80 (0,1-14,1)
*Lenfosit, x10 ³ /ml	1,4 (0,2-26,4)
*Monosit, x10 ³ /ml	0,67 (0-4,9)
*Trombosit, x10 ³ /ml	281 (37-887)
*ESR, mm/saat	26,0 (2,0-120)
*Beta-2 mikroglobulin, ng/ml	2128 (1024-20000)
*Albümin, g/dl	4,0 (2,4-5,1)
Globulin, g/dl ortalama ± SS	3,1±0,6
*IgA, mg/dl	200 (3,4-684)
*IgM, mg/dl	101 (0,6-646)
*IgG, mg/dl	1040 (9,6-3270)
*LDH, U/L	418,6 (117-2975)
*Parametreler ortanca, minimum ve maksimum olarak verilmiştir.	
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, B-2 mikroglobulin: Beta-2 Mikroglobulin, IgA: İmmüoglobulin A, IgM: İmmüoglobulin M, IgG: İmmüoglobulin G, LDH: Laktat Dehidrogenaz	

4.2. Hastaların Tedavi Modaliteleri

Çalışmamızda DBBHL hastalarına uygulanan tedavi protokolleri değerlendirildiğinde; hastaların %73,9’una (133) R-CHOP protokolü uygulandığı görüldü. Hastaların genel sağlık durumu veya spesifik özelliklerine göre tedavi protokolünde yapılan modifikasyonlara göre hastaların %26,1’ine (47) R-CHOP benzeri kemoterapi protokolü uygulandığı görüldü. Hastaların %45’ine (81)

kemoimmünoterapiye ek olarak radyoterapi uygulandığı görüldü. Progresyon tedavisinde kemoterapi alan hasta sayısının 44 (%24,4) olduğu görüldü. Hastaların %11,1'ine (20) kemik iliği transplantasyonu uygulandığı görüldü. Bu durum, hastalığın relaps veya refrakter (tedaviye dirençli) bir seyir izlediğini göstermekteydi. Çalışma grubuna uygulanan kemoterapi dağılımı Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Çalışma Popülasyonuna Uygulanan Tedavi Protokolleri		
Tedavi		n=180(%)
Kemoterapi	<i>R-CHOP</i>	133 (73,9)
	<i>R-CHOP benzeri*</i>	47 (26,1)
Radyoterapi		81 (45,0)
Progresyon Tedavisi		44 (24,4)
Kemik İliği Transplantasyonu		20 (11,1)
*R-CHOP benzeri tedaviler R-CVP, R-CNOP, R-COEP, R-CHOEP ve DA-R-EPOCH gibi tedaviler içermektedir.		

4.3. Tedavi Yanıt Oranları ve Sağkalımlar

Çalışmamızda, DBBHL hastalarının ilk kemoterapi sonrası sonlanım noktaları Lugano kriterlerine göre değerlendirildi. Hastaların %80,6'sı (145) ilk kemoterapi sonrası tam yanıt gösterdiği izlendi. Hastaların %6,7'sinde (12) parsiyel yanıt gözlemlendi. Çalışma grubunda birinci basamak tedavi sonrası stabil hastalık sağlanamadığı görüldü. Hastaların %12,8'inde (22) progresif hastalık saptandı. İlk kemoterapi sonrası için sonlanım noktalarının dağılımları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Çalışma Popülasyonu İlk Kemoterapi Sonrası Sonlanım Noktaları (Lugano Kriterleri)	
	n=180 (%)
Tam Yanıt	146 (81,1)
Parsiyel Yanıt	12 (6,7)
Stabil Hastalık	0 (0)
Progresif Hastalık	22 (12,2)

Hastaların ortanca takip süresi 39,3 ay (2,7-115,0) olarak bulundu. Tanıdan tedaviye geçişte geçen sürenin ortalama $18,6 \pm 14,2$ gün olduğu saptandı. Ortanca

progresyonsuz sağkalım süresi 16,5 ay (4,5-80,4) olarak saptandı. Ortanca hastaliksız sağkalım süresi 16 ay (4-80) olarak saptandı. Ortanca genel sağkalım süresi 13,1 ay (3,3-88,2) olarak saptandı. Bu, hastaların tüm nedenlere bağlı sağkalımını yansıtmaktaydı. DBBHL hastalarının tedavi süreçleri sonunda elde edilen sonuçlar; hastaların %78,9'unun (142) remisyonda olduğu görüldü. Hastaların %21,1'inin (38) aktif hastalığa sahip olduğu görüldü. Hastaların %30,6'sının (55) progresyon ve/veya nüks geliştirdiği gözlemlendi. Hastaların %12,2'sinde (22) refrakter hastalık tespit edildi. Hastaların %18,9'unun (34) hastalıkla doğrudan ilişkili nedenlerden dolayı yaşamını yitirdiği görüldü. Çalışma popülasyonunda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %26,1 (47) olduğu görüldü. Çalışma popülasyonu için sonlanım dağılımları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5: Çalışma Popülasyonu Sonlanımları	
	n=180 (%)
Remisyon	142 (78,9)
Aktif hastalık	38 (21,1)
Progresyon/nüks	55 (30,6)
Refrakter hastalık	22 (12,2)
Hastalık ilişkili mortalite	34 (18,9)
Tüm nedenlere bağlı mortalite	47 (26,1)
Tedaviye kadar geçen süre, gün, ortalama ± SS	18,6 ±14,2
Progresyonsuz sağkalım*, ay	16,5 (4,5-80,4)
Hastaliksız sağkalım*, ay	16,0 (4,0-80,0)
Genel sağkalım*, ay	13,1 (3,3-88,2)
Takip süresi*, ay	39,3 (2,7-115,0)
*Parametreler ortanca, minimum, maksimum değer olarak verilmiştir. SS: Standart Sapma	

Çalışmamızda, DBBHL hastalarının progresyon durumuna göre demografik özellikleri incelendi. Progresyon olmayan grupta kadın hasta oranı %47,2 (59) iken, progresyon görülen grupta bu oran %41,8 (23) olarak izlendi. Gruplar arası cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0,50). Progresyon olmayan hastaların ortalama yaşı 55,2 ± 17,1 yıl olarak saptandı. Progresyon görülen grupta ise ortalama yaş 58,8 ± 16,4 yıl olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0,19). Progresyon olmayan grupta kronik hastalık oranı %55,2 (69),

progresyon grubunda ise %69,1 (38) olarak bulundu. Kronik hastalığı olan hastalarda progresyon oranı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık sınırda kaldı ($p=0,080$). Progresyon olmayan grupta çoklu hastalık oranı %29,6 (37), progresyon grubunda ise %38,2 (21) olarak görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,26$). Hastaların progresyon varlığına göre demografik faktörlerinin karşılaştırılması Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6: Hastaların Progresyon Varlığına göre Demografik Faktörlerinin Karşılaştırılması

	Progresyon yok, n=125 (%)	Progresyon var, n=55 (%)	p değeri
Cinsiyet, kadın	59 (47,2)	23 (41,8)	0,50
Yaş, yıl, ortalama \pm SS	55,2 \pm 17,1	58,8 \pm 16,4	0,19
Komorbidite*	69 (55,2)	38 (69,1)	0,08
Çoklu komorbidite	37 (29,6)	21 (38,2)	0,26

*Komorbiditeler; Hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve tiroid bozukluklarını içermektedir.
SS: Standart Sapma

Çalışmamızda, DBBHL hastalarının histopatolojik özellikleri, hastalık tutulum yerleri ve tedavi yönetimi progresyon durumuna göre değerlendirildi. Progresyon olmayan grupta germinal merkez dışı alt tip %64,0 (80) oranında gözlenirken, progresyon grubunda bu oran %83,6 (46) şeklinde bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,008$). Progresyon olmayan grupta Ki-67 ortanca değeri 80 (25-100) iken, progresyon grubunda 80 (20-100) olarak gözlemlendi ($p=0,65$). Progresyon olmayan grupta bulky hastalık %35,5 (44) oranında gözlenirken, progresyon grubunda %41,8 (23) oranında tespit edildi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,42$). Ekstranodal tutulum progresyon olmayan grupta %67,2 (84), progresyon grubunda ise %72,7 (40) olarak gözlemlendi ($p=0,46$). Kemik iliği tutulumu progresyon olmayan grupta %18,1 (15), progresyon grubunda %35,1 (13) oranında tespit edildi ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,041$). Dalak tutulumu, progresyon olmayan grupta %13,6 (17) iken, progresyon grubunda %34,5 (19) oranında gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Karaciğer tutulumu progresyon olmayan

grupta %4 (5), progresyon grubunda %14,5(8) oranında gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,012$). Gastrointestinal tutulum bulunan hasta grubuna karaciğer tutulumu dahil edilmemiş olup, incelemede progresyon olmayan grupta %16,0 (20) iken progresyon olan grupta %9,1 (5) oranında gözlemlendi ($p=0,25$). Progresyon olmayan grupta B semptomlarının varlığı %35,2 (44) oranında tespit edilirken, progresyon grubunda bu oran %56,4 (31) olduğu görüldü ($p= 0,008$). R-CHOP tedavi rejimi progresyon olmayan grupta %78,4 (98) oranında uygulanırken, progresyon olan grupta %63,6 (35) oranında uygulandığı görüldü. İstatistiksel olarak R-CHOP benzeri tedavi rejimleri progresyon olmayan grupta %21,6 (27) oranında uygulanırken, progresyon olan grupta %36,4 (20) oranında uygulandığı görüldü ($p= 0,038$). Tedaviye başlama süresi incelendiğinde progresyon olmayan grupta ortalama süre 14 gün (1-81), progresyon grubunda ise 13 gün (1-62) olduğu görüldü ($p= 0,24$). Çalışmanın histopatolojik özellikler, hastalık tutulumu, klinik özellik ve tedavi modalitelerinin progresyon ilişkisi tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Hastaların Progresyon Varlığına göre Hastalık İlişkili Faktörlerinin karşılaştırılması

	Progresyon yok, n=125 (%)	Progresyon var, n=55 (%)	p değeri
Germinal Merkez Dışı	80 (64,0)	46 (83,6)	0,008
Ki-67, ortalama (minimum-maksimum)	80,0 (25,0-100,0)	80,0 (20,0-100,0)	0,65
Bulky hastalık	44 (35,5)	23 (41,8)	0,42
Ekstranodal tutulum	84 (67,2)	40 (72,7)	0,46
Kemik iliği tutulumu	15 (18,1)	13 (35,1)	0,041
Dalak tutulumu	17 (13,6)	19 (34,5)	0,001
Karaciğer tutulumu	5 (4,0)	8 (14,5)	0,012
Gastrointestinal tutulumu	20 (16,0)	5 (9,1)	0,25
Akciğer tutulumu	8 (6,4)	5 (9,1)	0,54
B semptomu varlığı	44 (35,2)	31 (56,4)	0,008
Kemoterapi	<i>R-CHOP</i>	98 (78,4)	35 (63,6)

	<i>R-CHOP benzeri*</i>	27 (21,6)	20 (36,4)	0,038
Tedaviye kadar geçen süre, gün, ortanca (minimum-maksimum)		14,0 (1,0-81,0)	13,0 (1,0-62,0)	0,24
*R-CHOP benzeri tedaviler R-CVP, R-CNOP, R-COEP, R-CHOEP ve DA-R-EPOCH gibi tedaviler içermektedir.				

4.4 Görüntüleme Değerlendirmeleri

Çalışmamızda DBBHL hastalarının PET-BT incelemeleri değerlendirilerek, bazal, interim (tedavi ara değerlendirme) ve tedavi sonu değerlerin progresyon durumu ile ilişkisi analiz edildi. Bazal SUVmaks, progresyon olmayan grupta ortanca SUVmaks 22,02 g/ml (0,51-96) iken, progresyon grubunda 21,42 g/ml (8,01-48,13) olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,63). Bazal MTV, progresyon olmayan grupta 113,09 cm³ (0,0-2927,01), progresyon grubunda ise 148,0 cm³ (18,68-2941,40) olarak izlendi. Grupların MTV değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p= 0,030). Bazal TLG, progresyon olmayan grupta 975,58 g x cm³/ml (0,0-31163,46), progresyon grubunda ise 1275,06 g x cm³/ml (158,39-47771,69) olduğu görüldü. İstatistiksel anlamlılığı sınırda kalmıştır (p= 0,061). Progresyon olmayan grupta Dmaks değerleri 207,2 mm (0,0-831,6 mm) iken progresyon grubunda ise Dmaks değerleri 543,0 mm (52,5-950,7 mm) olduğu görülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0,001). İnterim değerlendirmelerde; interim SUVmaks, progresyon olmayan grupta 1,21 g/ml (0-17,79), progresyon grubunda 3,5 g/ml (0,0-37,4) olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0,001). İnterim SUVpeak, progresyon olmayan grupta 0,90 (0-16,59), progresyon grubunda 2,55 (0,0-34,81) olarak tespit edildi. İstatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı (p= 0,002). İnterim MTV, progresyon olmayan grupta 0,0 cm³ (0,0-82,15), progresyon grubunda 0 cm³ (0-739,37) olarak ölçüldü (p<0,001). İnterim TLG, progresyon olmayan grupta 0,0 g x cm³/ml (0,0-813,17), progresyon grubunda 0,0 g x cm³/ml (0,0-5781,25) olarak ölçüldü (p<0,001). İnterim MTV ve interim TLG değerlendirmeleri istatistiksel olarak anlamlıydı. İnterim Delta SUV değerleri progresyon olmayan grupta -19,7 (-46,53; 0,46), progresyon grubunda -15,3 (-46,33; 15,06) olarak belirlendi. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,026). İnterim Deauville skoru incelemesinde; progresyon olmayan grupta ortanca skor 2,0 (1,0-5,0) şeklinde, progresyon olan grupta ortanca skor 4,0 (1,0-5,0) olduğu görüldü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p= 0,001). İnterim Lugano

kriteri değerlendirmesinde; progresyon olmayan grupta ortanca skor 2,0 (1,0-4,0), progresyon olan grupta ortanca skor 3,0 (1,0-4,0) şeklindeydi. İstatistiksel olarak anlamlı saptandı (p= 0,001). İnterim qPET değerlendirmesinde; progresyon olmayan grupta ortanca değer 2,58 (0,0-13,08) şeklinde iken, progresyon olan grupta ortanca değer 2,15 (0,0-20,07) olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi (p<0,001). Tedavi sonu değerlendirmelerinde; SUVmaks, progresyon olmayan grupta 0 g/ml (0-15,28), progresyon grubunda 5,13 g/ml (0-31,44) olarak ölçüldü (p<0,001). SUVpeak, progresyon olmayan grupta 0 (0-10,39), progresyon grubunda 3,5 (0-24,07) olarak bulundu (p<0,001). Tedavi sonu SUVmaks ve SUVpeak progresyon değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Tedavi sonu MTV, progresyon olmayan grupta 0 cm³ (0-9,27), progresyon grubunda 0,26 cm³ (0,0-1485,86) olarak bulundu (p<0,001). Tedavi sonu TLG, progresyon olmayan grupta 0,0 gr x cm³/ml (0-61,31), progresyon grubunda 1,21 g x cm³/ ml (0-13303,07) olarak ölçüldü (p <0,001). Tedavi sonu MTV ve TLG parametreleri istatistiksel olarak progresyon değerlendirmede anlamlı saptandı. Tedavi sonu Delta SUV, progresyon olmayan grupta 0,57 (0-1,43), progresyon grubunda 0,75 (0,0-4,11) olarak bulundu ve bu fark anlamlı idi (p=0,034). Tedavi sonu qPET, progresyon olmayan grupta ortanca qPET değeri 0 (0-0,49), progresyon grubunda ise 2,90 (0,20-20,62) olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p <0,001). PET-BT ile yapılan tedavi öncesi, ara değerlendirme ve tedavi sonu değerlendirmede kullanılan parametrelerin progresyonla ilişkisi Tablo 4.8’de görülmüştür.

Tablo 4.8: Hastaların Progresyon Varlığına göre Görüntüleme ile İlgili Göstergelerinin Karşılaştırılması

	Progresyon yok, (n=125)	Progresyon var, (n=55)	p değeri
Bazal SUVmaks	22,02 (0,0-51,96)	21,42 (8,01-48,13)	0,63
Bazal MTV	113,09 (0,0- 2927,01)	148,0 (18,68-2941,40)	0,030
Bazal TLG	975,58 (0,0-31163,46)	1275,06(158,39- 47771,69)	0,061
İnterim Deauville skoru	2,0 (1,0-5,0)	4,0 (1,0-5,0)	0,001
İnterim SUVmaks	1,21 (0,0-17,79)	3,5 (0,0-37,4)	0,001

İnterim SUVpeak	0,90 (0,0-16,59)	2,55 (0,0- 34,81)	0,002
İnterim SUVliver	2,16 (1,33-3,82)	2,04 (1,34-3,08)	0,086
İnterim qPET	2,58 (0,0-13,08)	2,15 (0,0-20,07)	<0,001
İnterim MTV	0,0 (0,0-82,15)	0,0 (0,0-739,37)	<0,001
İnterim TLG	0,0 (0,0- 813,17)	0,0 (0,0-5781,25)	<0,001
İnterim DeltaSUV	-19,7 (-46,53- 0,46)	-15,3 (-46,33-15,06)	0,026
İnterim Lugano	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-4,0)	<0,001
Dmaks, mm	207,2 (0,0-831,6)	543,0 (52,5-950,7)	<0,001
Tedavi sonu SUVmaks	0,0 (0,0-15,28)	5,13 (0,0-31,44)	<0,001
Tedavi sonu Deauville skoru	1,0 (1,0-5,0)	5,0 (1,0-5,0)	<0,001
Tedavi sonu SUVpeak	0,0 (0,0-10,39)	3,5 (0,0-24,07)	<0,001
Tedavi sonu SUVliver	2,05 (1,19-3,39)	1,94 (1,07-3,82)	0,076
Tedavi sonu qPET	0,0 (0,0-9,49)	2,90 (0,0-20,62)	<0,001
Tedavi sonu MTV	0,0 (0,0-9,27)	0,26 (0,0-1485,86)	<0,001
Tedavi sonu TLG	0,0 (0,0-61,31)	1,21 (0,0-13303,07)	<0,001
Tedavi sonu DeltaSUV	0,57 (0,0-1,43)	0,75 (0,0-4,11)	0,034
Bazal SUVmaks: Tedavi öncesi maksimum glukoz alım değeri, Bazal MTV, Tedavi Öncesi Metabolik Tümör Volümü, Bazal TLG: Tedavi Öncesi Tümör Lezyon Glikolizisi, İnterim SUVmaks: İnterim standartize glukoz alım değeri, İnterim SUVpeak: İnterim zirve glukoz alım değeri, İnterim SUVliver: İnterim Karaciğer Glukoz Alım Değeri, İnterim qPET: İnterim kantitatif PET, İnterim MTV: İnterim Metabolik Tümör Volümü, İnterim TLG: İnterim Tümör Lezyon Glikolizisi, İnterim DeltaSUV: İncelemeler arası SUVmaks farkı, İnterim Lugano: İnterim Lugano Sınıflaması, Dmaks: Tedavi başlangıcında birbirine en uzak glukoz tutulumu olan yerlerin farkı, Tedavi Sonu SUVmaks: Tedavi Sonu Standartize Glukoz Alım Değeri, Tedavi Sonu SUVpeak zirve glukoz alım değeri, Tedavi Sonu SUVliver: Tedavi Sonu Karaciğer Glukoz Alım Değeri, Tedavi Sonu qPET: Tedavi Sonu kantitatif PET, Tedavi Sonu MTV: Tedavi Sonu Metabolik Tümör Volümü, Tedavi Sonu TLG: Tedavi Sonu Tümör Lezyon Glikolizisi, Tedavi Sonu DeltaSUV: Tedavi Sonu İncelemeler arası SUVmaks farkı			

Çalışmamızda DBBHL hastalarında kullanılan evrelendirme ve progresyon indeksleri ile progresyon varlığı arasındaki ilişki incelendi. Ann Arbor evreleme sistemi; progresyon olmayan grupta Ann Arbor evreleme skoru ortanca değeri 2,0 (1,0-4,0), progresyon grubunda ise yine 2,0 (1,0-4,0) olarak tespit edildi (p= 0,048). ECOG-PS; progresyon olmayan grupta ortanca ECOG skoru 0 (0-4,0), progresyon grubunda 1,0 (0-4,0) olarak belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı (p<0,001). Değerlendirmede indekse uygun skorlama sonrası düşük risk, düşük-orta risk, orta-yüksek risk, yüksek risk olmak üzere sınıflandırması yapıldı. Uluslararası Prognostik

İndeks (IPI); progresyon olmayan grupta ortalanca IPI skoru 1,0 (1,0-4,0), progresyon grubunda ise 2,0 (1,0-4,0) olarak hesaplandı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). NCCN-IPI skoru progresyon olmayan grupta 2,0 (1,0-4,0), progresyon grubunda 2,0 (1,0-4,0) olarak hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık saptandı ($p = 0,001$). IPI-AA ve SA versiyonları; IPI-AA (Yaşa göre uyarlanmış IPI) ve IPI-SA (Evreye göre uyarlanmış IPI) skorları için gruplar arasında fark gözlenmedi ($p = 0,15$). IMPI (Uluslararası Metabolik Prognostik İndeks); IMPI skoru progresyon olmayan grupta 1,0 (1,0-3,0), progresyon grubunda ise yine 1,0 (1,0-3,0) olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,15$). IMPI risk grupları; düşük riskli, progresyon olmayan grupta %62,9 (66), progresyon grubunda %51,4 (19) olarak izlendi. Orta riskli olarak değerlendirilen hastalar, progresyon olmayan grupta %29,5 (31), progresyon grubunda %32,4 (12)'tü. Yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalar, progresyon olmayan grupta %7,6 (8), progresyon grubunda %16,2 (6) olarak görüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p = 0,26$). Tablo 4.9'te prognostik indekslerin ve evrelemelerin dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.9: Hastaların Progresyon Varlığına göre Fonksiyonellik ve Prognostik Skorlarının Karşılaştırılması

	Progresyon yok, (n=125)	Progresyon var, (n=55)	p değeri
Ann Arbor*	2,0	2,0	0,048
ECOG-PS*	0,0	1,0	<0,001
IPI*	0,0	2,0	<0,001
IPI-NCCN*	2,0	2,0	0,001
IPI-AA*	0,0	1,0	<0,001
IPI-SA*	2,0	2,0	0,15
IMPI	1,0	1,0	0,15
Düşük risk	66 (%62,9)	19 (%51,4)	0,26
Orta risk	31 (%29,5)	12 (%32,4)	
Yüksek risk	8 (%7,6)	6 (%16,2)	

*Skorlarına göre risk sınıflaması yapılarak düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek risk olarak sınıflandırılarak ortalanca değerler verilmiştir.
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı-Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-AA: Yaşa göre Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-SA: Evreye göre Uluslararası Prognostik İndeks, IMPI: Metabolik Uluslararası Prognostik İndeks

4.5 Progresyon İncelemeleri

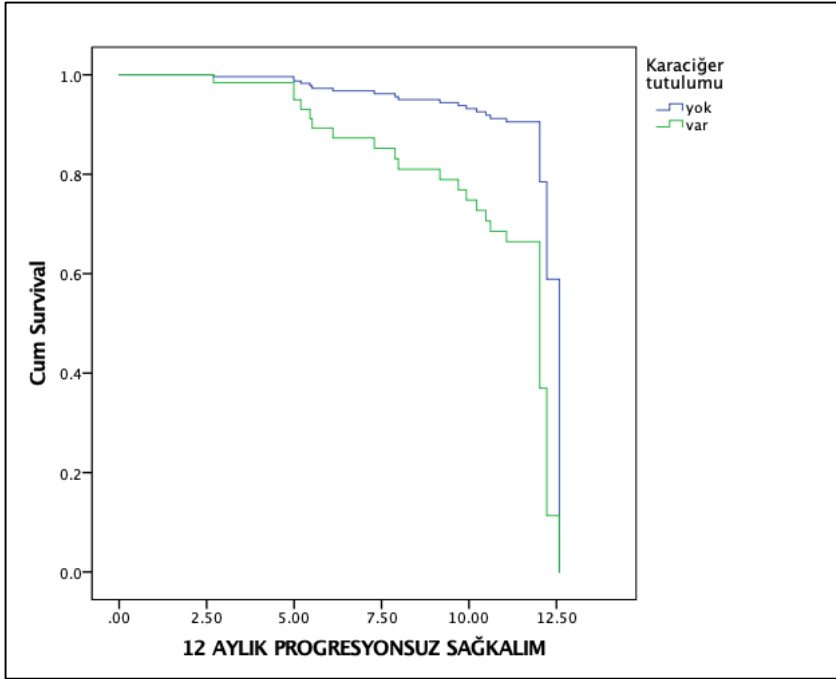
Çalışmamızda DBBHL hastalarında 1 yıllık progresyonsuz sağkalımı etkileyen Dmaks, Karaciğer tutulumu, İnterim qPET, Kemoterapi rejimi Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarında; Dmaks, hastalığın coğrafi yayılımını yansıtan bir parametre olarak progresyon riskini öngörmede anlamlı olarak bulundu [HR (Risk oranı : 1,002 %95 CI (Güven Aralığı): (1,000-1,004), p değeri: 0,034]. Karaciğer tutulumu olan hastalarda progresyonsuz sağkalım riski anlamlı derecede düşüktür. Bu, karaciğer tutulumunun kötü prognozla ilişkilendirildiğini ve progresyon riskini yaklaşık 4 kat artırabileceğini tespit edildi. [HR: 4,111; %95 CI (Güven Aralığı): (1,101-15,352) p değeri: 0,035] (Şekil 4.1'de). İnterim PET'te ölçülen qPET değeri progresyonsuz sağkalımı etkilemesi açısından değerlendirildi. qPET'in yüksekliği, tedaviye yetersiz yanıt ve artmış progresyon riski ile ilişkilendirildi [HR: 1,104; %95 CI (Güven Aralığı): (1,011-1,206); p değeri: 0,028]. R-CHOP benzeri kemoterapi rejimlerinin progresyon riskini yaklaşık 3 kat artırmakta olduğu görüldü [HR: 3,081; %95 CI (Güven Aralığı): (1,121-8,465); p değeri: 0,029]. 1 yıllık progresyonsuz sağkalım açısından Cox regresyon analizi Tablo 4.10'te verilmiştir.

Tablo 4.10: Bir Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	HR	%95 Güven Aralığı		p değeri
Dmaks	1,002	1,000	1,004	0,034
Karaciğer tutulumu	4,111	1,101	15,352	0,035
İnterim qPET	1,104	1,011	1,206	0,028
Kemoterapi, R-CHOP benzeri*	3,081	1,121	8,465	0,029

*R-CHOP benzeri tedaviler R-CVP, R-CNOP, R-COEP, R-CHOEP ve DA-R-EPOCH gibi tedaviler içermektedir. Modele yaş, cinsiyet, Karaciğer tutulumu, Akciğer tutulumu, GIS tutulumu, İnterim qPET, İnterim TLG, Dmaks ve kemoterapi rejimi dahil edilmiştir.

HR: Risk Oranı (Katsayısı)



Şekil 4.1: Karaciğer Tulumunda Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi

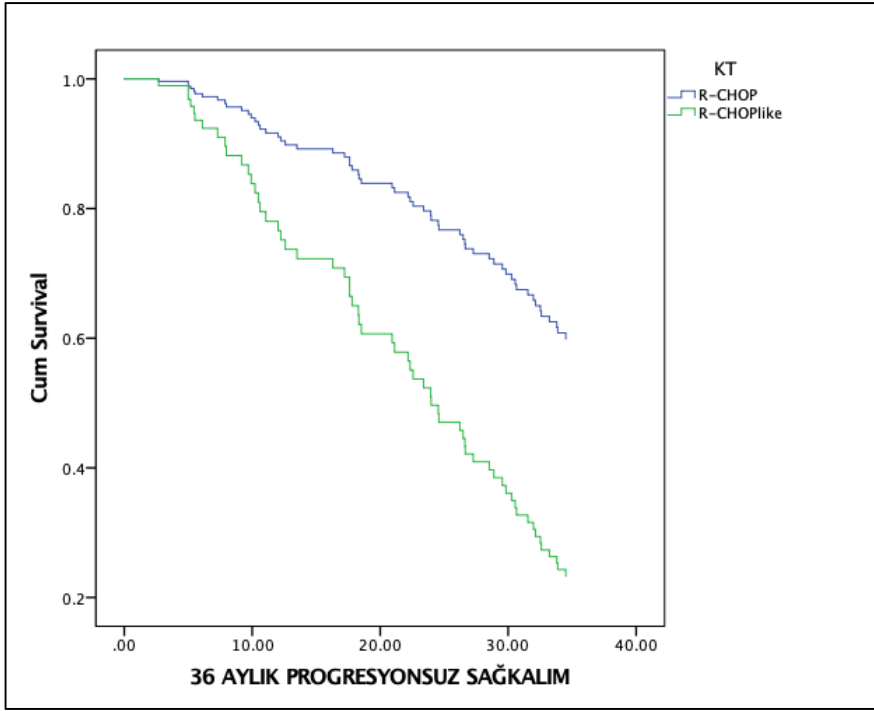
Çalışmamızda DBBHL hastalarında 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı etkileyen Dmaks, interim TLG, Kemoterapi rejimi Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Dmaks; HR = 1,002; 95% CI = [1,001-1,003]; p= 0,001. Yüksek Dmaks değeri, 3 yıllık progresyon riskini anlamlı şekilde artırmaktaydı. İnterim TLG; HR = 1,001; 95% CI = [1,000-1,001]; p= 0,001. İnterim TLG, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde progresyon riskini etkileyen önemli bir faktör olduğu görüldü. R-CHOP benzeri; HR = 2,843; 95% CI = [1,684-4,800]; p <0,001. R-CHOP benzeri rejimler, 3 yıllık dönemde progresyon riskini 1,7 kat arttıran bir faktör olarak dikkat çekmektedir (Şekil 4.2). 3 yıllık progresyonsuz sağkalım açısından Cox regresyon analizi Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11: Üç Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	HR	%95 Güven Aralığı		p değeri
Dmaks	1,002	1,001	1,003	0,001
İnterim TLG	1,001	1,000	1,001	0,001
R-CHOP benzeri	2,843	1,684	4,800	<0,001

HR: Risk Oranı (Katsayısı), İnterim TLG: İnterim Tümör Lezyon Glikozis

Modele yaş, cinsiyet, Karaciğer tutulumu, Akciğer tutulumu, GIS tutulumu, İnterim qPET, İnterim TLG, Dmaks kemoterapi rejimi dahil edilmiştir.



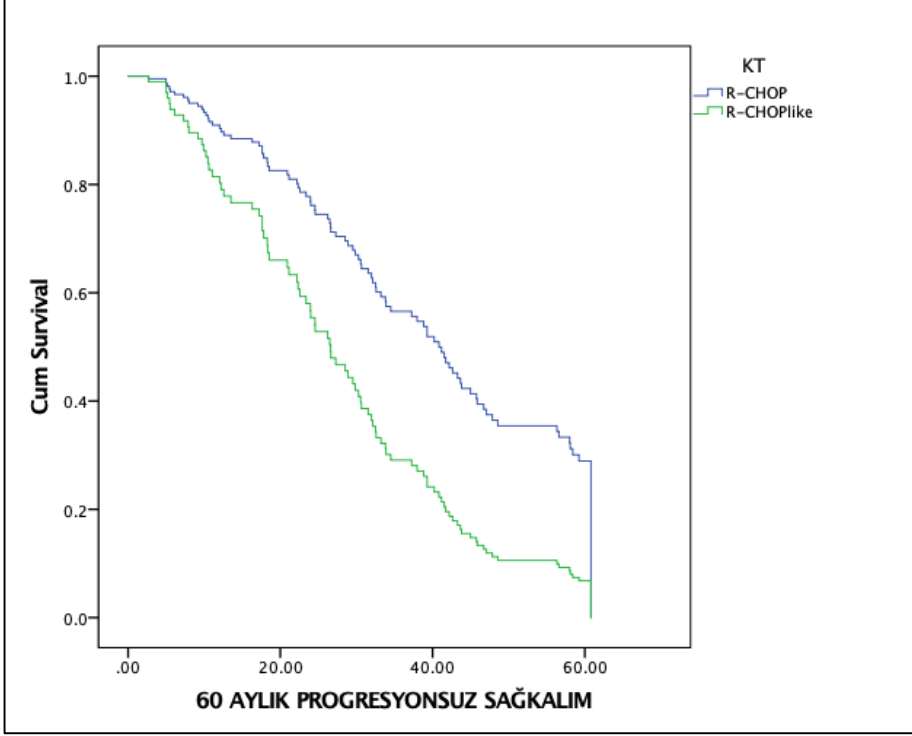
Şekil 4.2: Üç Yıllık İzlemde R-CHOP Benzeri Tedavi ile Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi

Çalışmamızda DBBHL hastalarında, 5 yıllık progresyonsuz sağkalımı etkileyen Dmaks, İnterim qPET, Kemoterapi rejimi Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. 5 Yıllık Progresyonsuz Sağkalım; Dmaks: HR = 1,001; 95% CI = [1,000-1,002]; p= 0,005. 5 yıllık progresyon riski açısından Dmaks değeri anlamlı bir prediktif parametre olduğu görüldü. İnterim qPET, 5 yıllık progresyon riski üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu görüldü [HR = 1,114; 95% CI = [1,049-1,182]; p <0,001]. R-CHOP benzeri rejimler progresyon riskini artırmaya devam etmektedir [HR = 2,166; 95% CI = [1,334-3,518]; p=0,002] (Şekil 4.3). 5 yıllık progresyonsuz sağkalım açısından Cox regresyon analizi Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12: Beş Yıllık Progresyonsuz Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	HR	%95 Güven Aralığı		p değeri
R-CHOP benzeri	2,166	1,334	3,518	0,002
Dmaks	1,001	1,000	1,002	0,005

İnterim qPET	1,114	1,049	1,182	<0,001
HR:Risk Oranı (Katsayısı), İnterim qPET: İnterim kantitatif PET				



Şekil 4.3 Beş Yıllık İzlemde R-CHOP Benzeri Tedavi ile Progresyonsuz Sağkalım İlişkisi

4.7 Sağkalım İncelemeleri

Çalışmamızda DBBHL olgularının hastalık ilişkili mortalite durumları demografik faktörlere göre değerlendirildi. Hastalık ilişkili mortalite olmayan grupta kadın hastaların oranı %47,3 (69) iken, mortalite olan grupta bu oran %38,2 (13 hasta) olarak tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,45$). Hastalık ilişkili mortalite olmayan grupta ortalama yaş $55,4 \pm 16,8$ yıl, mortalite olan grupta ise $59,9 \pm 17,4$ yıl olarak hesaplandı. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,17$). Kronik hastalık oranı, mortalite olmayan grupta %56,8 (83), mortalite olan grupta ise %70,6 (24) olarak belirlendi. İstatistiksel anlamlılık sınırda bulunmadı ($p=0,14$). Çoklu hastalık oranı, mortalite olmayan grupta %30,1 (44), mortalite olan grupta ise %41,2 (14) olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,22$). Cinsiyet ve yaş faktörlerinin hastalık ilişkili mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı. Ancak

mortalite olan grupta yaşın daha yüksek olduğu gözlemlendi. Kronik ve çoklu hastalıkların, hastalık ilişkili mortalite olan grupta daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu bulgular, hastalık ilişkili mortalite üzerinde demografik faktörlerin etkisinin sınırlı olduğunu göstermekteydi. Tablo 4.13’de hastalık ilişkili mortalite görülen hastaların demografik veri incelemesi görülmektedir.

Tablo 4.13: Hastaların Hastalık İlişkili Mortalite Varlığına göre Demografik Faktörlerinin Karşılaştırılması

	Hastalık İlişkili Mortalite Yok, n=146(%)	Hastalık İlişkili Mortalite Var, n=34(%)	p değeri
Cinsiyet, kadın	69 (47,3)	13 (38,2)	0,45
Yaş, yıl, ortalama ± SS	55,4 ± 16,8	59,9 ± 17,4	0,17
Komorbidite*	83 (56,8)	24 (70,6)	0,14
Çoklu komorbidite	44 (30,1)	14 (41,2)	0,22

*Komorbiditeler; Hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve tiroid bozukluklarını içermektedir. SS:Standart Sapma

DBBHL olgularında hastalık ilişkili mortalite, histopatolojik özellikler, hastalık tutulum bölgeleri ve tedavi rejimleri açısından değerlendirildi. Germinal merkez dışı alt tip; hastalık ilişkili mortalite olmayan grupta %66,4 (97), mortalite olan grupta %85,3 (29) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0,031). Mortalite olmayan grupta ortanca Ki-67 değeri 80 (20-100), mortalite olan grupta 80 (30-100) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p= 0,62). Bulky hastalık; mortalite olmayan grupta %35,9 (52), mortalite olan grupta %44,1 (15) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (p= 0,37). Hastalık tutulum yerleri incelendiğinde; ektranodal tutulum, mortalite olmayan grupta %67,1 (98), mortalite olan grupta %76,5 (26) olarak görüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,29). Kemik iliği tutulumu, mortalite olmayan grupta %17,5 (17), mortalite olan grupta %47,8 (11) olarak tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,002). Dalak tutulumu, mortalite olmayan grupta %15,8 (23), mortalite olan grupta %38,2 (13) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,003). Karaciğer tutulumu, mortalite olmayan grupta %4,1 (6), mortalite olan grupta %20,6 (7) olarak belirlendi. Bu fark

istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). GIS tutulumu, mortalite olmayan grupta %15,1 (22), mortalite olan grupta %8,8 (3) olarak görüldü. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,42$). B Semptomlarını incelediğimizde, mortalite olmayan grupta %39,0 (57), mortalite olan grupta %52,9 (18) olarak izlendi. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,14$). Kemoterapi rejiminin mortalite ilişkisine bakıldığında; R-CHOP rejimi, mortalite olmayan grupta %79,5 (116), mortalite olan grupta %50,0 (17) oranında verildiği görüldü. R-CHOP benzeri rejim, mortalite olmayan grupta %20,5 (30), mortalite olan grupta %50,0 (17) oranında verildiği görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Tedaviye kadar geçen sürenin mortalite üzerine etkisi incelendiğinde, mortalite olmayan grupta medyan süre 14,0 gün (1-81), mortalite olan grupta ise 14,0 gün (1-62) olduğu görüldü. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,76$). Germinal merkez dışı alt tip, kemik iliği tutulumu, dalak tutulumu ve karaciğer tutulumu gibi faktörler, hastalık ilişkili mortalite ile anlamlı ilişki gösterdi. Histopatolojik özellikler, hastalık tutulum yerleri, tedavi modalitesi gibi özelliklerin mortalite ile ilişkisi Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14: Hastaların Hastalık İlişkili Mortalite Varlığına göre Hastalık İlişkili Faktörlerinin Karşılaştırılması

	Hastalık İlişkili Mortalite Yok, n=146(%)	Hastalık İlişkili Mortalite Var, n=34(%)	p değeri
Germinal Merkez Dışı	97 (66,4)	29 (85,3)	0,031
Ki-67, ortanca (minimum-maksimum)	80,0 (20-100)	80 (30-100)	0,62
Bulky hastalık	52 (35,9)	15 (44,1)	0,37
Ekstranodal tutulum	98 (67,1)	26 (76,5)	0,29
Kemik iliği tutulumu	17 (17,5)	11 (47,8)	0,002
Dalak tutulumu	23 (15,8)	13 (38,2)	0,003
Karaciğer tutulumu	6 (4,1)	7 (20,6)	0,001
Gastrointestinal tutulumu	22(15,1)	3 (8,8)	0,42
Akciğer tutulumu	12 (8,2)	1 (2,9)	0,47
B semptomu varlığı	57 (39,0)	18 (52,9)	0,14

Kemoterapi rejimi	<i>R-CHOP</i>	116 (79,5)	17 (50,0)	<0,001
	<i>R-CHOP benzeri*</i>	30 (20,5)	17 (50,0)	
Tedaviye kadar geçen gün, ortanca (minimum-maksimum)		14,0 (1-81)	14,0 (1-62)	0,76
*R-CHOP benzeri tedaviler R-CVP, R-CNOP, R-COEP, R-CHOEP ve DA-R-EPOCH gibi tedaviler içermektedir.				

DBBHL olgularının hastalık ilişkili mortalite durumları fonksiyonellik ve prognostik skorlarla karşılaştırıldı. Ann Arbor sınıflamasında, mortalite olmayan grupta ortanca evre 3,0 (1,0-4,0), mortalite olan grupta ortanca evre 4,0 (1,0-4,0), p değeri: 0,053. Ann Arbor evresinin mortalite ile ilişkisi sınırdan anlamlı bulundu. ECOG Performans Skoru; mortalite olmayan grupta ortanca ECOG skoru 0 [0-3,0], mortalite olan grupta ortanca ECOG skoru 1 (0-3) olarak görüldü (p<0,001). ECOG performans skoru, mortalite ile anlamlı bir ilişki göstermekteydi. Uluslararası prognostik indeks (IPI) ve alt versiyonları değerlendirilmesinde skorlaması sonrası hastaları düşük risk, düşük-orta risk, orta-yüksek risk, yüksek risk olmak üzere ayrıldı. IPI Skoru; mortalite olmayan grupta ortanca IPI sınıfı 2 (1-4) iken mortalite olan grupta ortanca IPI sınıfı 3 (2-4) olarak görüldü (p<0,001). Yüksek IPI skoru, mortalite riskinin belirgin şekilde arttığını göstermekteydi. NCCN-IPI'de, mortalite olan grupta ortanca değeri 3 [1-4] iken mortalite olmayan grupta ortanca değeri 2 (1-4) olarak görüldü (p<0,001). NCCN versiyonunun da mortalite ile güçlü bir ilişki göstermekteydi. AA-IPI, mortalite olan grupta ortanca skor 2 (1-3) iken mortalite olmayan grupta 1 (0-3) olarak görüldü (p<0,001). Yaşa göre düzeltilmiş IPI skoru, mortaliteyi öngörmede istatistiksel olarak etkili bir faktör olduğu görüldü. IPI SA (Evreye göre uyarlanmış IPI), mortalite olan grupta ortanca skor 3 [2-3], mortalite olmayan grupta ortanca değeri 2 (1-3) olarak görüldü (p= 0,024). Evreye göre düzeltilmiş versiyon da mortalite ile ilişkili olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. IMPI'ye baktığımızda mortalite olmayan grupta ortanca skoru 1,0 (1,0-3,0) iken mortalite olan grupta ortanca değeri 2 (1-3) olarak görüldü (p: 0,14). IMPI, mortalite ile anlamlı bir ilişki göstermedi. IMPI risk grupları incelendiğinde, düşük risk sınıfı mortalite olmayan grupta %62,3'ünde (76) iken mortalite olan grupta %45,0 (9) olarak görüldü. Orta risk sınıfı, mortalite olmayan grupta %28,7'sinde (35) iken mortalite olan grupta %40,0 (8) olarak görüldü. Yüksek risk sınıfında, mortalite olmayan grupta %9,0'unda (11) iken

mortalite olan grupta %15,0 (3) olarak görüldü (p: 0,33). IMPI risk gruplarının mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastalarının hastalık ilişkili mortalite durumları fonksiyonellik ve prognostik skorlarla karşılaştırılması Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15: Hastaların Hastalık İlişkili Mortalite Varlığına göre Fonksiyonellik ve Prognostik Skorlarının Karşılaştırılması

	Hastalık İlişkili Mortalite Yok, (n=146)	Hastalık İlişkili Mortalite Var, (n=34)	p değeri
Ann Arbor*	3,0	4,0	0,053
ECOG-PS	0,0	1,0	<0,001
IPI*	2,0	3,0	<0,001
IPI, NCCN*	2,0	3,0	<0,001
IPI, AA*	1,0	2,0	<0,001
IPI, SA*	2,0	3,0	0,024
IMPI	1,0	2,0	0,14
<i>Düşük risk</i>	76 (62,3)	9 (45,0)	0,33
<i>Orta risk</i>	35 (28,7)	8 (40,0)	
<i>Yüksek risk</i>	11 (9,0)	3 (15,0)	

*Skorlarına göre risk sınıflaması yapılarak düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek risk olarak sınıflandırılarak ortanca değerler verilmiştir.
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-NCNN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı-Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-AA: Yaşa göre Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-SA: Evreye göre Uluslararası Prognostik İndeks, IMPI: Metabolik Uluslararası Prognostik İndeks

Çalışmamızda DBBHL hastalarında hastalık ilişkili mortalite ile FDG PET-BT parametreleri arasındaki ilişki incelendi. Değerlendirmeler, bazal, interim (ara değerlendirme) ve tedavi sonu değerleri üzerinden yapıldı. Bazal SUVmaks değerleri mortalite olmayan grupta 21,55 (0-51,96) iken mortalite olan grupta 21,51 (8,01-46,42) olarak bulunmuş ve anlamlı fark göstermedi (p= 0,78). Bazal MTV, değerleri mortalite olmayan grupta 108,9 cm³ (0,0-2941,4) iken mortalite olan grupta 269,4 cm³ (54,3-1900,0) olarak tespit edilmiş ve gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,016). Yüksek MTV, başlangıçtaki tümör yükünün mortalite riskini arttırabileceğini göstermekteydi. Bazal TLG değerleri mortalite olmayan grupta 933,1 g x cm³/ ml (0-47771,7), mortalite olan grupta 1958,6 g x cm³/ml (356,7-18568,4) olarak bulundu ve

istatistiksel olarak anlamlılığı sınırda kalmıştır ($p= 0,063$). İnterim Deauville skoru mortalite olmayan grupta 2 (1-5), mortalite olan grupta 4 (1-5) olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). İnterim SUVmaks değerleri mortalite olmayan grupta 1,7 (0,0-36,5), mortalite olan grupta 5,3 (0-37,4) olarak tespit edildi ($p=0,001$). İnterim SUVmaks değerlerinin yüksek olması, mortalite açısından olumsuz faktör olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. İnterim qPET değerleri mortalite olmayan grupta 0,7 (0-20,7), mortalite olan grupta 3,2 (0-18,5) olarak bulundu ($p<0,001$). qPET, mortalite tahmininde istatistiksel olarak anlamlı saptandı. İnterim MTV değerleri mortalite olmayan grupta 0 (0-116,0), mortalite olan grupta 0,5 (0-739,4) olarak ölçüldü ve fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). İnterim TLG değerleri mortalite olmayan grupta 0,0 (0,0-874,2), mortalite olan grupta 2,0 (0,0-5781,3) olarak tespit edildi ($p<0,001$). İnterim Delta SUV değerleri mortalite olmayan grupta -19,5 (-46,5; 1,5), mortalite olan grupta -14,8 (-42,9; 1,9) olarak bulundu ve gruplar arası farklılık anlamlıydı ($p=0,028$). Tedavi sonu SUVmaks değerleri mortalite olmayan grupta 0 (0,0-18,4), mortalite olan grupta 13,5 (0,0-31,4) olarak bulundu ve anlamlı fark gösterdi ($p<0,001$). Tedavi sonu qPET değerleri mortalite olmayan grupta 0,9 (0-9,5), mortalite olan grupta 7,3 (0-20,6) olarak bulundu ($p<0,001$). Tedavi Sonu MTV değerleri mortalite olmayan grupta 0 (0-32,5), mortalite olan grupta 7,5 (0,0-1485,9) olarak ölçüldü ve fark anlamlı saptandı ($p<0,001$). Tedavi sonu TLG değerleri mortalite olmayan grupta 0 (0-205,0), mortalite olan grupta 60,7 (0-13303,1) olarak bulundu ($p<0,001$). Tedavi Sonu Delta SUV değerleri mortalite olmayan grupta 0,54 (0,0-4,11), mortalite olan grupta 0,88 (0-2,54) olarak bulundu ve fark anlamlıydı ($p= 0,005$). Dmaks değerleri mortalite olmayan grupta 230,5 (0-950,7), mortalite olan grupta 552,0 (60,2-841,7) olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p= 0,011$). Bulgularımız sonucunda FDG PET-BT temelli parametreler, özellikle interim ve tedavi sonu değerlendirmelerinde mortalite tahmini için istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Hastalarının PET-BT görüntüleme parametrelerinin mortalite ile ilişkili tahmindeki ilişkileri Tablo 4.16’te verilmiştir.

Tablo 4.16: Hastaların Hastalık İlişkili Mortalite Varlığına göre Görüntüleme ile İlgili Göstergelerinin Karşılaştırılması

	Hastalık İlişkili Mortalite Yok, (n=146)	Hastalık İlişkili Mortalite Var, (n=34)	p değeri
Bazal SUVmaks	21,55 [0,0-51,96]	21,51 [8,01-46,2]	0,78
Bazal MTV	108,9 [0,0-2941,4]	269,4 [54,3-1900,0]	0,016
Bazal TLG	933,1 [0,0-47771,7]	1958,6[356,7-18568,4]	0,063
İnterim DS	2,0 [1,0-5,0]	4,0 [1,0-5,0]	0,001
İnterim SUVmaks	1,7 [0,0-36,5]	5,3 [0,0-37,4]	0,001
İnterim SUVpeak	1,3 [0,0-34,8]	3,2 [0,0-30,2]	0,001
İnterim SUVliver	2,2 [1,3-3,8]	2,0 [1,3-2,8]	0,22
İnterim qPET	0,7 [0,0-20,7]	3,2 [0,0-18,5]	<0,001
İnterim MTV	0,0 [0,0-116,0]	0,5 [0,0-739,4]	<0,001
İnterim TLG	0,0 [0,0-1874,2]	2,0 [0,0-5781,3]	<0,001
İnterim DeltaSUV	-19,5 [-46,5 ; 15,1]	-14,8 [-42,0 ; 1,9]	0,028
İnterim Lugano	1,0 [1,0-4,0]	2,0 [1,0-4,0]	<0,001
Dmaks, mm	230,5 [0,0-950,7]	552,0 [60,2-841,7]	0,011
Tedavi sonu SUVmaks	0,0 [0,0-18,4]	13,5 [0,0-31,4]	<0,001
Tedavi sonu DS	1,0 [1,0-5,0]	5,0 [1,0-5,0]	<0,001
Tedavi sonu SUVpeak	0,0 [0,0-11,1]	9,5 [0,0-24,1]	<0,001
Tedavi sonu SUVliver	2,0 [1,1-3,3]	1,9 [1,2-3,8]	0,14
Tedavi sonu qPET	0,0 [0,0-9,5]	7,3 [0,0-20,6]	<0,001
Tedavi sonu MTV	0,0 [0,0-32,5]	7,5 [0,0- 1485,9]	<0,001
Tedavi sonu TLG	0,0 [0,0-205,0]	60,7 [0,0-13303,1]	<0,001
Tedavi sonu DeltaSUV	0,54 [0,0-4,11]	0,88 [0,0-2,54]	0,005

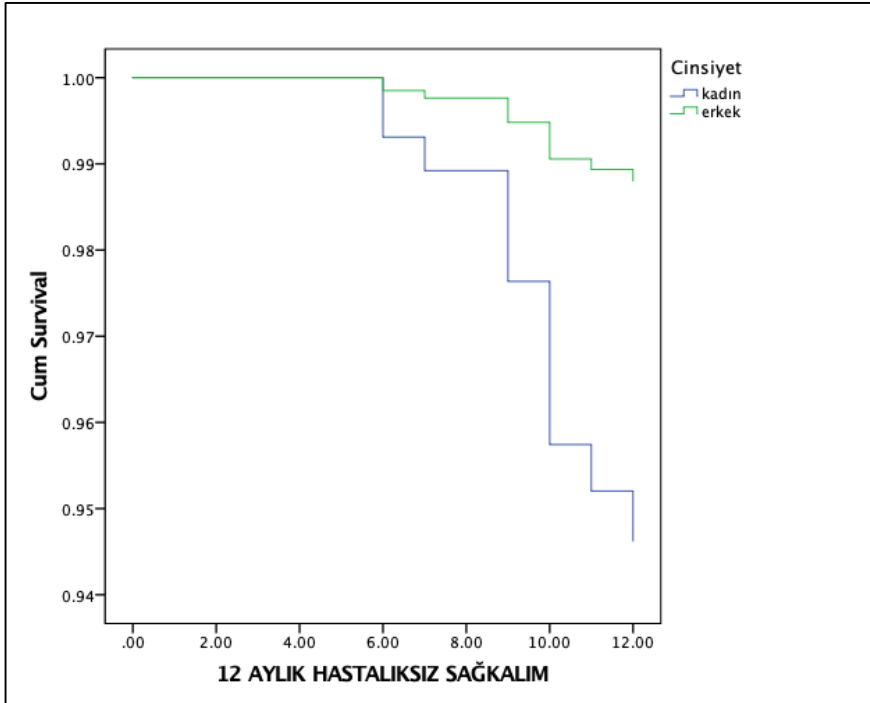
Bazal SUVmaks: Tedavi öncesi maksimum glukoz alım değeri, Bazal MTV, Tedavi Öncesi Metabolik Tümör Volümü, Bazal TLG: Tedavi Öncesi Tümör Lezyon Glikolizisi, DS: Deauville Skoru, İnterim SUVmaks: İnterim standartize glukoz alım değeri, İnterim SUVpeak: İnterim zirve glukoz alım değeri, İnterim SUVliver: İnterim Karaciğer Glukoz Alım Değeri, İnterim qPET: İnterim kantitatif PET, İnterim MTV: İnterim Metabolik Tümör Volümü, İnterim TLG: İnterim Tümör Lezyon Glikolizisi, İnterim DeltaSUV: İncelemeler arası SUVmaks farkı, İnterim Lugano: İnterim Lugano Sınıflaması, Dmaks: Tedavi başlangıcında birbirine en uzak glukoz tutulumu olan yerlerin farkı, Tedavi Sonu SUVmaks: Tedavi Sonu Standartize Glukoz Alım Değeri, Tedavi Sonu SUVpeak zirve glukoz alım değeri, Tedavi Sonu SUVliver: Tedavi Sonu Karaciğer Glukoz Alım Değeri, Tedavi Sonu qPET: Tedavi Sonu kantitatif PET, Tedavi Sonu MTV: Tedavi Sonu Metabolik Tümör Volümü, Tedavi Sonu TLG: Tedavi Sonu Tümör Lezyon Glikolizisi, Tedavi Sonu DeltaSUV: Tedavi Sonu İncelemeler arası SUVmaks farkı

DBBHL hastalarında 1, 3 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalımı etkileyen risk faktörleri Cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Analizlerde, interim Deauville skoru ve IPI-NCCN skorlarının hastaliksız sağkalım üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. 1 yıllık hastaliksız sağkalımda erkek cinsiyet, hastaliksız sağkalımı olumlu yönde etkileyen bir faktör olarak bulundu. Erkek hastaların hastaliksız sağkalım risk oranı (HR) 0,256 olup, %95 güven aralığı 0,066-0,992 idi ($p= 0,049$). Erkek hastalarda mortalite riski 1 yıllık süreçte daha düşük bulundu. İnterim Deauville skorunun yüksek saptanması, 1 yıllık hastaliksız sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bir parametre olarak tespit edildi. Risk oranı (HR) 1,819 olup, %95 güven aralığı 1,156-2,865 idi ($p= 0,010$) [Şekil 4.4]. IPI-NCCN skoru, 1 yıllık hastaliksız sağkalımı etkileyen en güçlü faktörlerden biri olarak bulundu. Risk oranı (HR) 4,371, %95 güven aralığı ise 1,289-14,822 idi ($p= 0,018$) [Şekil 4.5]. 3 yıllık hastaliksız sağkalımda interim Deauville skorunun yüksek olması, 3 yıllık hastaliksız sağkalımı olumsuz etkileyen güçlü bir parametre olarak tespit edildi. Risk oranı (HR) 1,685, %95 güven aralığı 1,198-2,370 idi ($p= 0,003$). Bu sonuç, DS değerlerinin uzun vadeli sağkalım tahmininde de etkili olduğunu göstermekteydi. IPI-NCCN skoru, 3 yıllık hastaliksız sağkalımı etkileyen diğer önemli bir faktör olarak görüldü. Risk oranı (HR) 3,818, %95 güven aralığı 1,559-9,352'dir ($p= 0,003$). Daha yüksek IPI-NCCN skorları, 1 yıllık sağkalımda olduğu kötü prognozla ilişkilendirildi [Şekil 4.6]. 5 yıllık hasta sağkalımda interim Deauville skoru, 5 yıllık hastaliksız sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bir diğer parametreydi. Risk oranı (HR) 1,589, %95 güven aralığı 1,179-2,143'tür ($p= 0,002$). Yüksek DS değerleri, aynı şekilde uzun dönemde de sağkalımı olumsuz etkilemekteydi [Şekil 4.7]. IPI-NCCN skoru, 5 yıllık sağkalımda da güçlü bir prognostik faktör olarak bulunmuştu. Risk oranı (HR) 3,146, %95 güven aralığı 1,442-6,865'tir ($p= 0,004$) [Şekil 4.8]. Çalışmanın 1, 3 ve 5 yıllık mortalite ilişkili değerlendirmeleri Tablo 4.17, 4.18 ve 4.19'da verilmiştir.

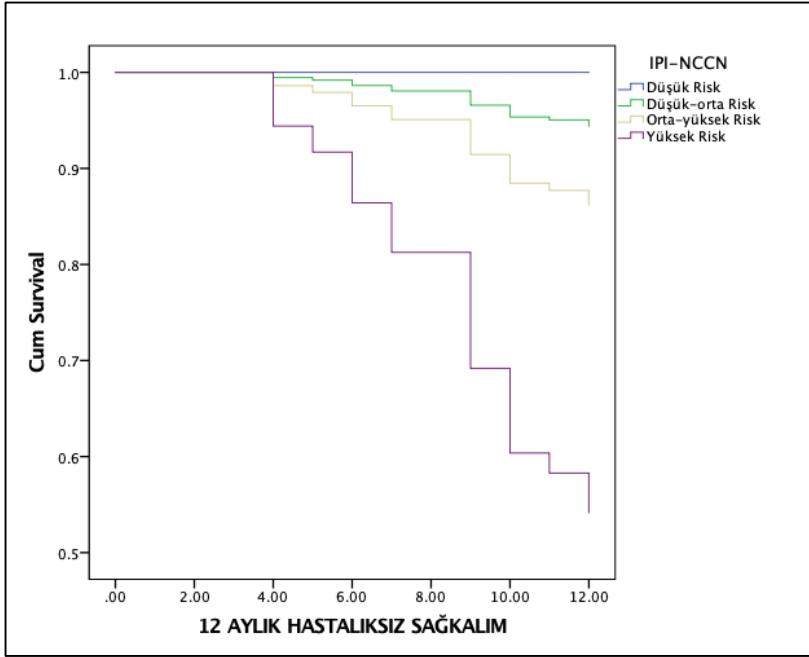
Tablo 4.17: Bir Yıllık Hastalısız Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	HR	%95 Güven Aralığı		p değeri
Cinsiyet, erkek	0,256	0,066	0,992	0,049
İnterim Deauville skoru	1,819	1,156	2,865	0,010
IPI-NCCN	4,371	1,289	14,822	0,018

Modele yaş, cinsiyet, germinal merkez tutulumu, kemik iliği tutulumu, IPI-NCCN, Bazal MTV ve İnterim Deauville skoru dahil edilmiştir.



Şekil 4.4 Erkek Cinsiyetin Bir Yıllık Sağkalıma Etkisi

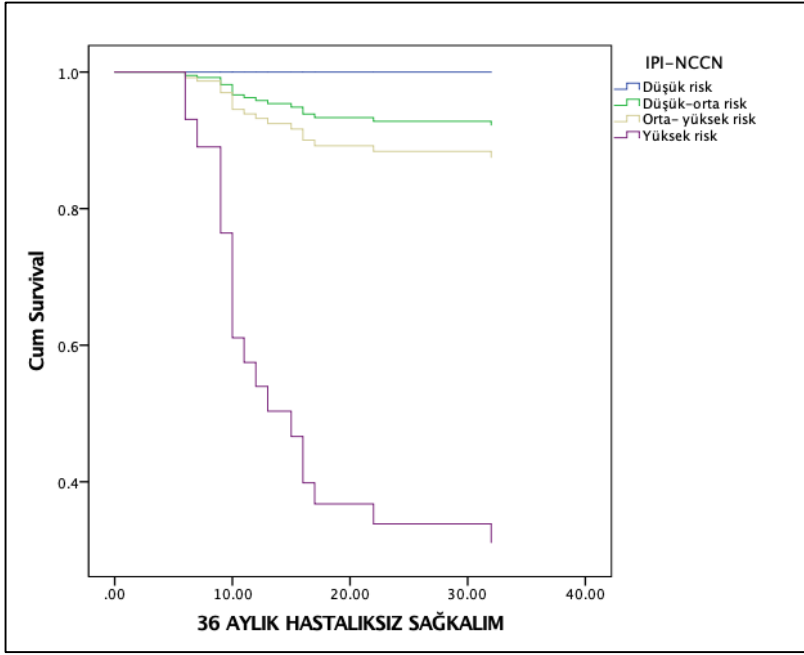


Şekil 4.5 NCCN-IPI Skoru ile Bir Yıllık Sağkalım İlişkisi

Tablo 4.18: Üç Yıllık Hastalısız Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	HR	%95 Güven Aralığı		p değeri
İnterim Deauville Skoru	1,685	1,198	2,370	0,003
IPI-NCCN	3,818	1,559	9,352	0,003

Modele yaş, cinsiyet, germinal merkez tutulumu, kemik iliği tutulumu, IPI-NCCN, Bazal MTV ve interim Deauville skoru dahil edilmiştir.

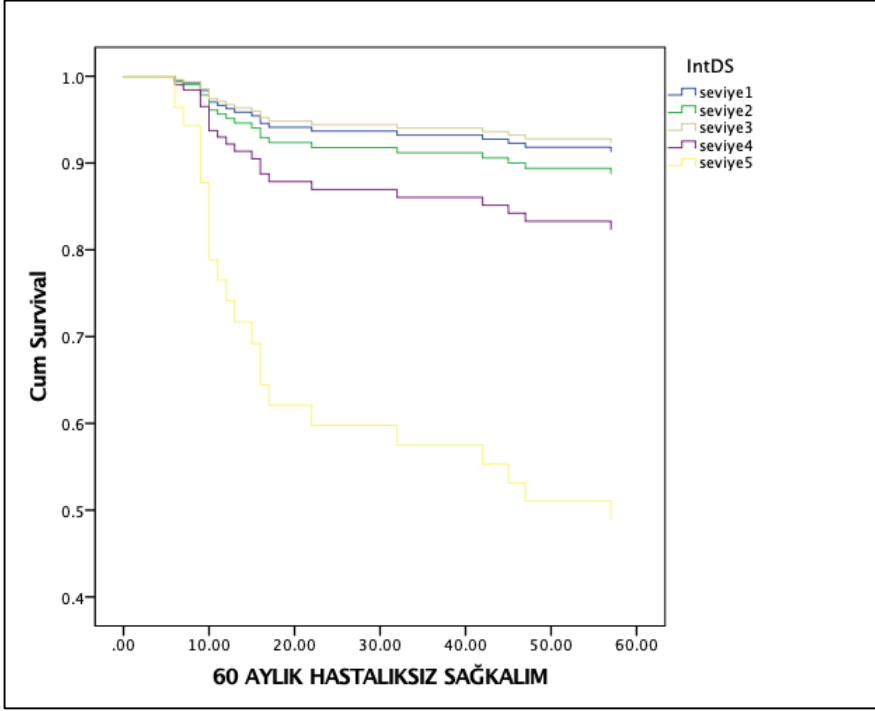


Şekil 4.6 NCCN-IPI Skorunun Üç Yıllık Sağkalıma Etkisi

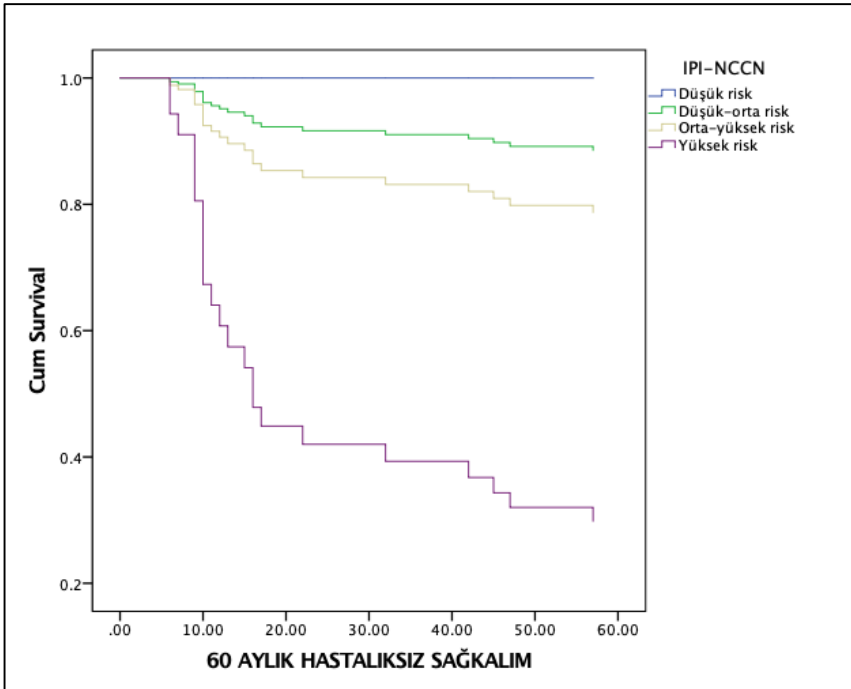
Tablo 4.19: Beş Yıllık Hastaliksız Sağkalım Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	HR	%95 Güven aralığı		p değeri
İnterim Deauville Skoru	1,589	1,179	2,143	0,002
IPI-NCCN	3,146	1,442	6,865	0,004

HR: Risk Oranı (Katsayısı), IPI-NCCN: Ulusal kanser ağı- uluslararası prognostik indeks



Şekil 4.7 İnterim Deauville Skorunun Beş Yıllık Sağkalm Etkisi



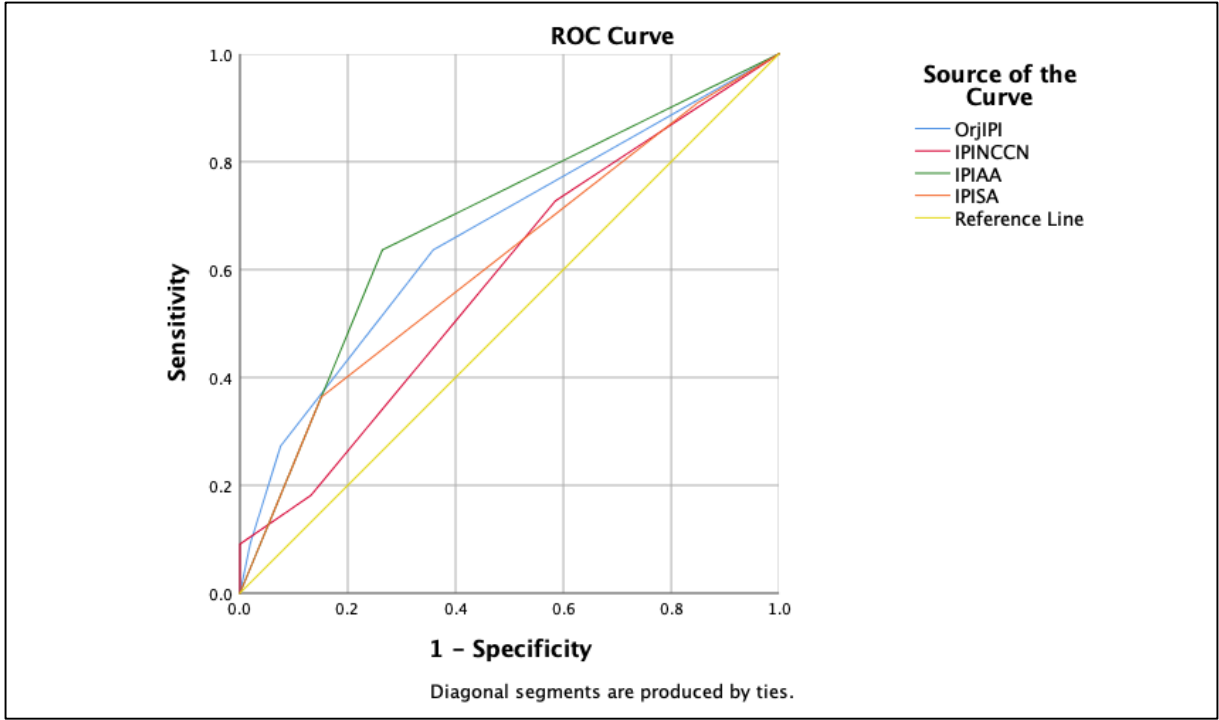
Şekil 4.8 NCCN-IPI Skorunun Beş Yıllık Sağkalm Etkisi

Çalışmamızda ROC analizinde IPI versiyonlarının progresyonu öngörme yetenekleri karşılaştırıldı. Progresyon varlığına göre yapılan değerlendirmede, IPI Orijinal; EAA: 0,655; %95 Güven Aralığı: 0,570-0,739, p değeri: <0,001 olarak görüldü. IPI-NCCN Skoru; EAA: 0,648; %95 Güven Aralığı: 0,563-0,734, p değeri: <0,001 şeklindeydi. NCCN versiyonu da progresyon öngörmeye etkili bir ayırıcı olarak bulundu. IPI-AA Skoru; EAA: 0,608; %95 Güven Aralığı: 0,519-0,697, p değeri: 0,027. Yaşa göre düzeltilmiş IPI versiyonu, ayırıcı performans göstermiş olsa da orijinal ve NCCN versiyonlarına kıyasla istatistiksel olarak daha zayıf saptandı. IPI-SA Skoru: EAA: 0,561, %95 Güven Aralığı: 0,471-0,651, p değeri: 0,238 şeklindeydi. Evreleme IPI versiyonu, progresyon tahmininde istatistiksel olarak anlamlı bir ayırıcı performans göstermedi [Şekil 4.9]. Tablo 4.20 ve 4.21’de ROC analizine göre IPI versiyonlarının karşılaştırılması yer almaktadır.

Tablo 4.20: IPI Skorlarının Progresyon Varlığına Göre Değerlendirilmesi

	Progresyon Yok, (n=125)	Progresyon Var, (n=55)	p değeri
IPI, Orijinal*	1,0	2,0	<0,001
IPI- NCCN*	2,0	2,0	0,001
IPI-AA *	0,0	1,0	<0,001
IPI-SA *	2,0	2,0	0,15

*Skorlarına göre risk sınıflaması yapılarak düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek risk olarak sınıflandırılarak ortanca değerler verilmiştir IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-NCNN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı- Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-AA: Yaşa göre Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-SA: Evreye göre Uluslararası Prognostik İndeks



Şekil 4.9 Progresyon Varlığına göre Yapılan IPI Alt Tipleri Arasında Progresyon Öngörme Gücü

Tablo 4.21: IPI Skorlarının Progresyonu Öngörmedeki Gücü			
	EAA	%95 Güven aralığı	p değeri
IPI, Orijinal	0,665	0,477-0,853	0,088
IPI- NCCN	0,582	0,396-0,768	0,39
IPI-AA	0,686	0,506-0,866	0,054
IPI-SA	0,616	0,423-0,809	0,23

EAA: Eğri altındaki alan IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-NCNN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı-IPI, IPI-AA: Yaşa göre Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-SA: Evreye göre Uluslararası Prognostik İndeks

Çalışmamızda ROC analizinde IPI versiyonlarının sağkalım öngörme yetenekleri karşılaştırıldı. IPI Orijinal Skoru; EAA: 0,815; %95 Güven Aralığı: 0,690-0,940, p değeri: 0,020 şeklindeydi. Orijinal IPI skoru, sağkalım öngörmede iyi bir ayırıcı performans sergiledi. IPI-NCCN Skoru; EAA: 0,622; %95 Güven Aralığı: 0,367-0,877, p değeri: 0,37 şeklindeydi. NCCN versiyonu da sağkalım öngörmede istatistiksel olarak yetersiz kaldı. IPI-AA Skoru; EAA: 0,771; %95 Güven Aralığı: 0,550-0,992, p değeri: 0,045 olarak

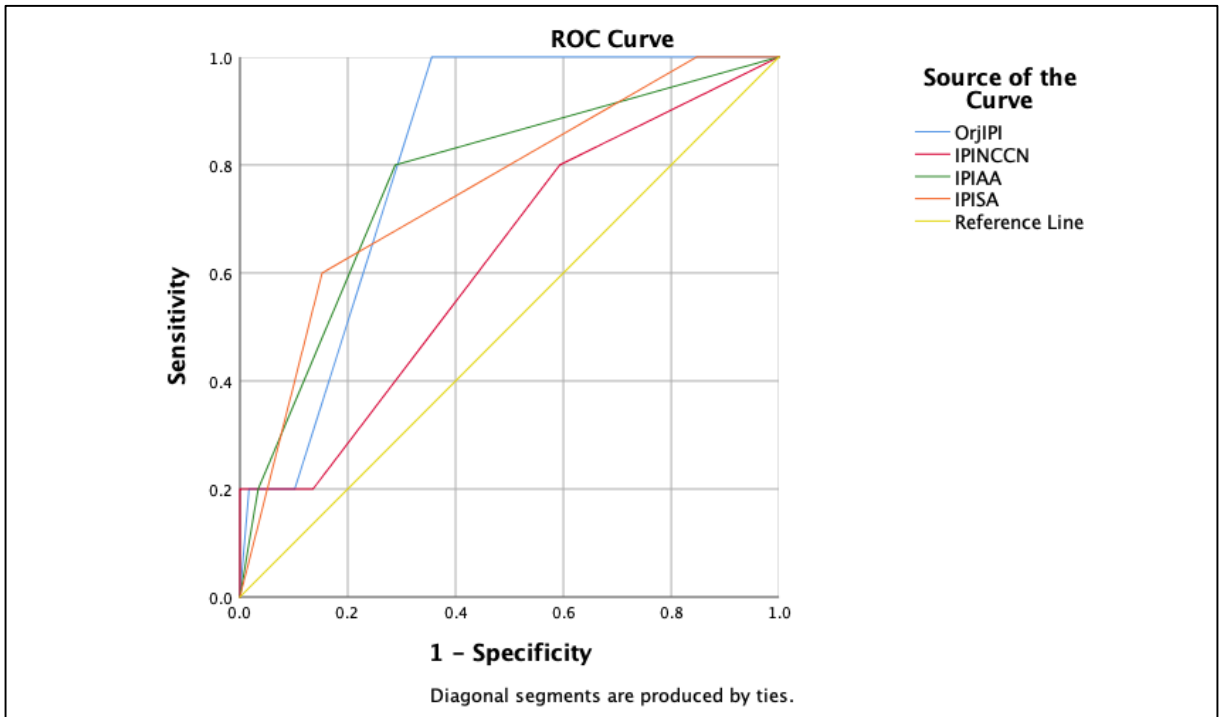
bulundu. Yaşa göre düzeltilmiş IPI versiyonu, ayırıcı performans gösterdi. IPI-SA Skoru: EAA: 0,754, %95 Güven Aralığı: 0,529-0,980. p değeri: 0,061 şeklindeydi. SA-IPI versiyonu, sağkalım öngörmede istatistiksel olarak sınırdan anlamlı bir ayırıcı performans gösterdi [Şekil 4.10]. Tablo 4.22 ve 4.23'te ROC analizine göre IPI versiyonlarının karşılaştırılması yer almaktadır.

Tablo 4.22: IPI Skorlarının Sağkalımı Öngörmedeki Performans Değerlendirmesi

	Mortalite Yok, (n=146)	Mortalite Var, (n=34)	P değeri
IPI, Orijinal*	2,0	3,0	<0,001
IPI- NCCN*	2,0	3,0	<0,001
IPI-AA*	1,0	2,0	<0,001
IPI-SA*	2,0	3,0	0,024

EAA: Eğri altındaki alan IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-NCNN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı-Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-AA: Yaşa göre Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-SA: Evreye göre Uluslararası Prognostik İndeks

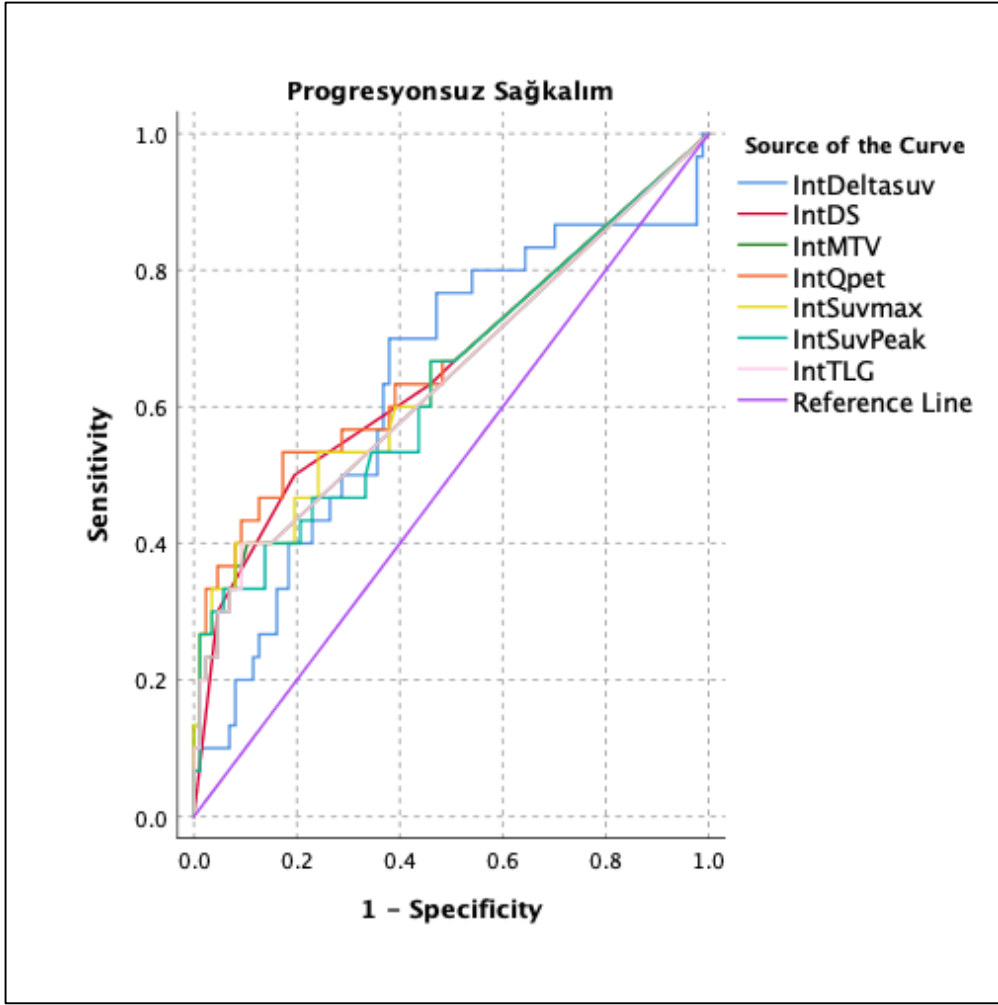
*Skorlarına göre risk sınıflaması yapılarak düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek risk olarak sınıflandırılarak ortanca değerler verilmiştir



Şekil 4.10 IPI Alt Tiplerinin Sağkalım Öngörme Performans Eğrisi

Tablo 4.23: IPI Skorlarının Sağkalım Öngörmedeki Performans Değerlendirmesi			
	EAA	%95 Güven aralığı	p değeri
IPI, Orijinal	0,815	0,690-0,940	0,020
IPI- NCCN	0,622	0,367-0,877	0,37
IPI-AA	0,771	0,550-0,992	0,045
IPI-SA	0,754	0,529-0,980	0,061
EAA: Eğri altındaki alan IPI: Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-NCNN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı-Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-AA: Yaşa göre Uluslararası Prognostik İndeks, IPI-SA: Evreye göre Uluslararası Prognostik İndeks			

Progresyonu öngörmede kullanılan çeşitli parametrelerin kesme değerleri, eğri altındaki alan (EAA), %95 güven aralıkları, sensitivite ve spesifisite değerleri ile p değerleri değerlendirildi. En yüksek EAA değeri interim qPET için bulunmuş olup bu değer 0,671 (%95 GA: 0,544-0,797, p=0,008) olarak hesaplandı. Bu parametre aynı zamanda %63,3 sensitivite ve %61,9 spesifisite değerleri ile progresyon öngörme performansında başarılı bir sonuç gösterdi. İnterim DeltaSUV, %70,0 sensitivite ile progresyonu doğru bir şekilde tespit etmede en yüksek performansı gösterdi. Ancak, spesifisite değeri %62,1 olarak hesaplanmış ve EAA değeri 0,637 (%95 GA: 0,516-0,758, p=0,027) ile sınırlı bir ayırt edicilik sundu. İnterim MTV ve interim TLG, spesifisite açısından en güçlü parametrelerdi. Her iki parametrenin spesifisite değeri %85,1 olarak tespit edildi. EAA değeri hem interim MTV hem de interim TLG için 0,642 (%95 GA: 0,516-0,768, p=0,027) olarak hesaplandı. Sensitivite değerleri ise her iki parametre için %60,0 bulundu. Diğer parametreler incelendiğinde: İnterim Deauville Skoru, EAA 0,658 (%95 GA: 0,533-0,783, p=0,013) ile %63,3 sensitivite ve %56,0 spesifisite değerine sahipti. İnterim SUVmaks, 0,655 EAA (%95 GA: 0,529-0,780, p=0,016) ile %66,7 sensitivite ve %56,0 spesifisite sundu. İnterim SUVpeak, 0,638 EAA (%95 GA: 0,513-0,762, p=0,030) ile %66,7 sensitivite ve %54,0 spesifisiteye sahipti. İnterim PET parametrelerinin progresyonu öngörmedeki performans değerlendirilmesi Tablo 4.24'te sunulmuştur.



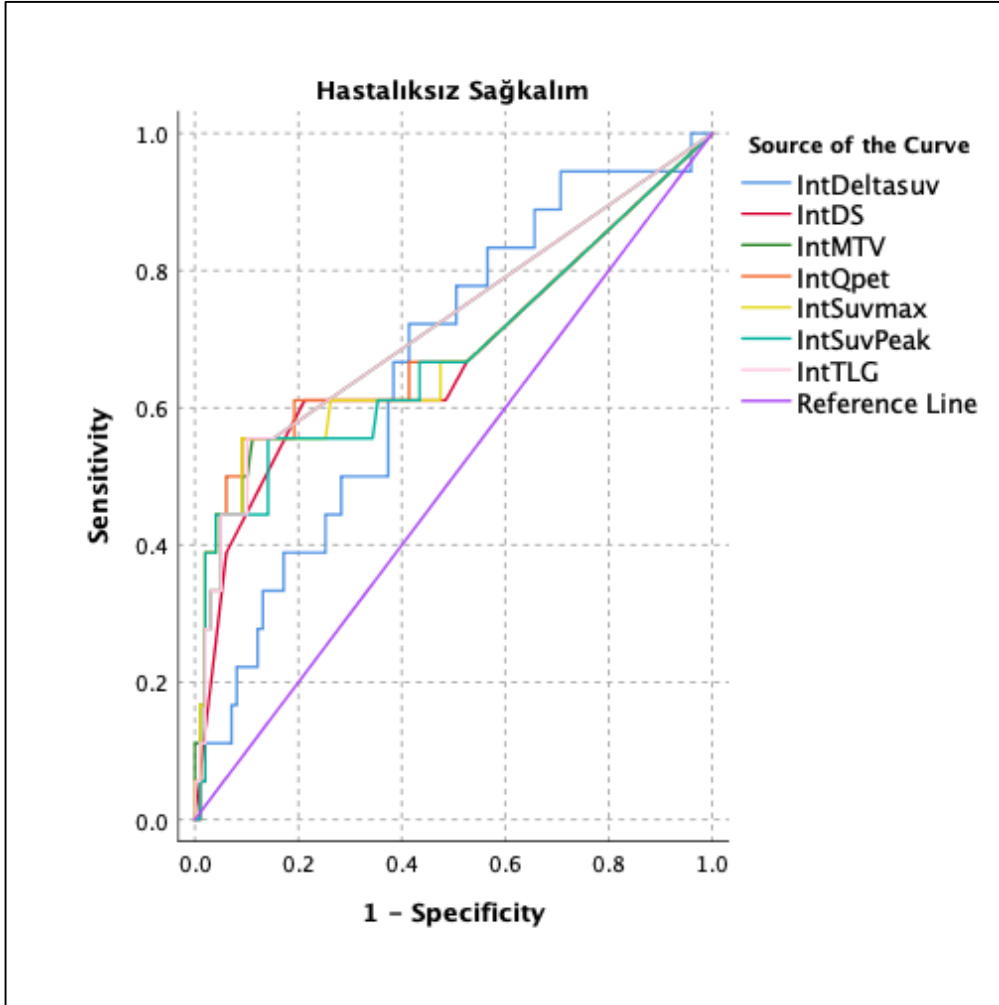
Şekil 4.11 İnterim PET Parametrelerinin Progresyon Öngörme Performans Değerlendirmesi

Tablo 4.24 İnterim PET Parametrelerinin Progresyonu Öngörmedeki Performans Değerlendirilmesi

	Kesme Değer	EAA	%95 GA	Sensitivite	Spesifisite	p değeri
İnterim DeltaSUV	-18,08	0,637	0,516-0,758	70,0	62,1	0,027
İnterim DS	2,5	0,658	0,533-0,783	63,3	56,0	0,013
İnterim MTV	0,02	0,642	0,516-0,768	60,0	85,1	0,027
İnterim qPET	1,03	0,671	0,544-0,797	63,3	61,9	0,008
İnterim SUVmaks	1,87	0,655	0,529-0,780	66,7	56,0	0,016

İnterim SUVpeak	1,55	0,638	0,513-0,762	66,7	54,0	0,030
İnterim TLG	0,09	0,642	0,516-0,758	60,0	85,1	0,027

İnterim DS: İnterim Deauville Skoru, İnterim SUVmaks: İnterim standartize glukoz alım değeri, İnterim SUVpeak: İnterim zirve glukoz alım değeri, İnterim qPET: İnterim kantitatif PET, İnterim MTV: İnterim Metabolik Tümör Volümü, İnterim TLG: İnterim Tümör Lezyon Glikolizisi, İnterim DeltaSUV: İncelemeler arası SUVmaks



Şekil 4.12: İnterim PET Parametrelerinin Sağkalım Öngörme Performans Değerlendirmesi

Sağkalım öngörmede kullanılan çeşitli parametrelerin kesme değerleri, eğri altındaki alan (EAA), %95 güven aralıkları, sensitivite ve spesifisite değerleri ile p değerleri değerlendirildi [Şekil 4.11]. İnterim Deauville skoru, EAA: 0,676 (%95 GA: 0,515-0,837), sensitivite: %61,1; spesifisite: %78,8, p= 0,033 şeklindeydi. İnterim SUVmaks, EAA: 0,687 (%95 GA: 0,523-0,851), sensitivite: %61,1; spesifisite: %73,7,

$p=0,025$ şeklindeydi. İnterim SUVpeak, EAA: 0,677 (%95 GA: 0,515-0,839), sensitivite: %66,7; spesifisite: %56,6, $p=0,032$ şeklinde saptandı. İnterim qPET, EAA: 0,694 (%95 GA: 0,531-0,858), sensitivite: %61,1; spesifisite: %81,8, $p=0,020$ şeklinde saptandı. İnterim MTV ve interim TLG spesifisitesi en yüksek parametreler olarak bulundu. İnterim MTV, EAA: 0,723 (%95 GA: 0,573-0,873), sensitivite: %55,6; spesifisite: %84,8, $p=0,004$ şeklindeydi. İnterim TLG: EAA: 0,722 (%95 GA: 0,572-0,871), sensitivite: %55,6; spesifisite: %89,9, $p=0,004$ şeklindeydi. İnterim DeltaSUV, EAA: 0,663 (%95 GA: 0,531-0,795), sensitivite: %72,2, spesifisite: %58,6, $p=0,016$ şeklinde saptandı. İnterim PET parametrelerinin sağkalım öngörmedeki performansı Tablo 4.25'te verilmiştir.

Tablo 4.25 İnterim PET Parametrelerinin Sağkalımı Öngörmedeki Performans Değerlendirilmesi

	Kesme Değer	EAA	%95 GA	Sensitivite	Spesifisite	p değeri
İnterim DS	3,5	0,676	0,515-0,837	61,1	78,8	0,033
İnterim SUVmaks	2,92	0,687	0,523-0,851	61,1	73,7	0,025
İnterim SUVPeak	1,77	0,677	0,515-0,839	66,7	56,6	0,032
İnterim qPET	1,56	0,694	0,531-0,858	61,1	81,8	0,020
İnterim MTV	0,02	0,723	0,573-0,873	55,6	84,8	0,004
İnterim TLG	0,95	0,722	0,572-0,871	55,6	89,9	0,004
İnterimDeltaSUV	-18,08	0,663	0,531-0,795	72,2	58,6	0,016

EAA:Eğri Altındaki Alan, GA: Güven Aralığı, İnterim DS: İnterim Deauville Skoru, İnterim SUVmaks: İnterim standartize glukoz alım değeri, İnterim SUVpeak: İnterim zirve glukoz alım değeri, İnterim qPET: İnterim kantitatif PET, İnterim MTV: İnterim Metabolik Tümör Volümü, İnterim TLG: İnterim Tümör Lezyon Glikolizisi, İnterim DeltaSUV: İncelemeler arası SUVmaks

Tedavi sonu SUVmaks için kesme değeri 1,97 olarak belirlenmiş olup, eğri altındaki alan (EAA) 0,733 (%95 GA: 0,598-0,868), sensitivite %70,4 ve spesifisite %58,9 olarak hesaplandı ($p=0,001$). Tedavi sonu DS için kesme değeri 2,5 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,734 (%95 GA: 0,599-0,870), sensitivite %66,7 ve spesifisite %64,3 olarak hesaplandı ($p=0,001$). Tedavi sonu SUVPeak için kesme değeri 1,70 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,729 (%95 GA: 0,593-0,866), sensitivite %66,7 ve spesifisite %58,9 olarak hesaplandı ($p=0,001$). Tedavi sonu qPET için kesme değeri 0,93 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,724 (%95 GA: 0,587-0,861), sensitivite %66,7 ve spesifisite %58,9 olarak hesaplandı ($p=0,001$). Tedavi sonu MTV için kesme değeri 0,05 olarak

belirlenmiş olup, EAA 0,779 (%95 GA: 0,657-0,902), sensitivite %59,3 ve spesifisite %94,6 olarak hesaplandı (p <0,001). Tedavi sonu TLG için kesme değeri 0,21 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,779 (%95 GA: 0,657-0,902), sensitivite %59,3 ve spesifisite %94,6 olarak hesaplandı (p <0,001). Tedavi sonu DeltaSUV için kesme değeri 0,64 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,647 (%95 GA: 0,512-0,782), sensitivite %63,0 ve spesifisite %58,9 olarak hesaplandı (p= 0,033). Tedavi sonu PET parametrelerinin progresyonu ön görme performansının Tablo 4.26'da verilmiştir.

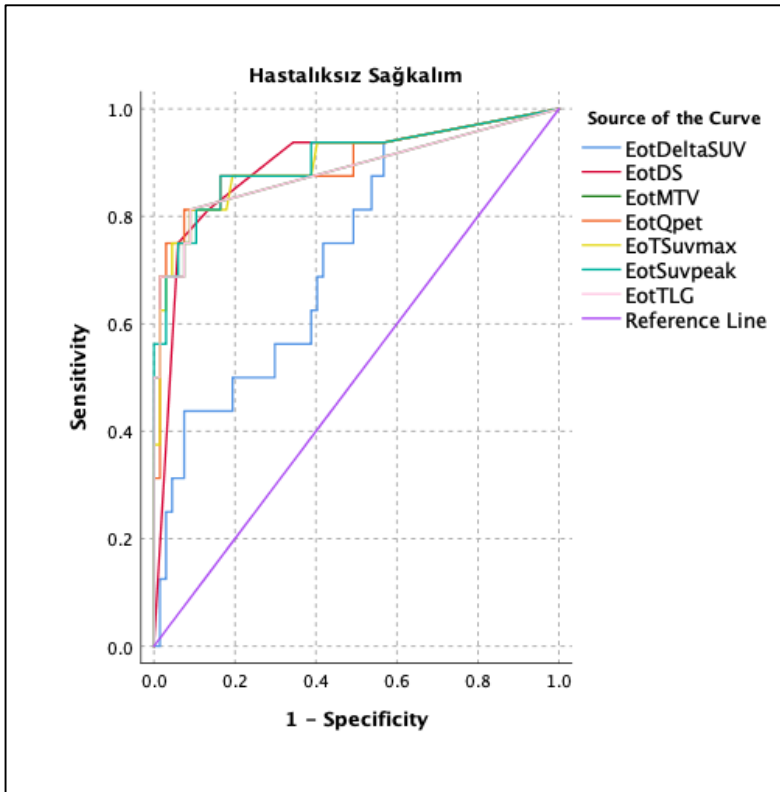
Tablo 4.26: Tedavi Sonu PET Parametrelerinin Progresyonu Öngörme Performansı Değerlendirilmesi

	Kesme Değer	EAA	%95 GA	Sensitivite	Spesifisite	p değeri
Tedavi sonu SUVmaks	1,97	0,733	0,598-0,868	70,4	58,9	0,001
Tedavi sonu DS	2,5	0,734	0,599-0,870	66,7	64,3	0,001
Tedavi sonu SUVPeak	1,70	0,729	0,593-0,866	66,7	58,9	0,001
Tedavi sonu qPET	0,93	0,724	0,587-0,861	66,7	58,9	0,001
Tedavi sonu MTV	0,05	0,779	0,657-0,902	59,3	94,6	<0,001
Tedavi sonu TLG	0,21	0,779	0,657-0,902	59,3	94,6	<0,001
Tedavi sonu DeltaSUV	0,64	0,647	0,512-0,782	63,0	58,9	0,033

EAA: Eğri Altındaki Alan, GA: Güven Aralığı, Tedavi Sonu DS: Tedavi Sonu Deauville Skoru, Tedavi Sonu SUVmaks: Tedavi sonu standartize glukoz alım değeri, Tedavi Sonu SUVpeak: Tedavi Sonu zirve glukoz alım değeri, Tedavi Sonu qPET: Tedavi Sonu Kantitatif PET, Tedavi Sonu MTV: Tedavi Sonu Metabolik Tümör Volümü, Tedavi Sonu TLG: Tedavi Sonu Tümör Lezyon Glikolizisi, Tedavi Sonu DeltaSUV: Tedavi Sonu İncelemeler arası SUVmaks

Tedavi sonu SUVmaks için kesme değeri 2,79 olarak belirlenmiş olup, eğri altındaki alan (EAA) 0,901 (%95 GA: 0,797-1,005), sensitivite %87,5 ve spesifisite %80,6 olarak hesaplandı (p <0,001). Tedavi sonu DS için kesme değeri 3,5 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,893 (%95 GA: 0,791-0,994), sensitivite %81,3 ve spesifisite %86,6 olarak hesaplandı (p <0,001). Tedavi sonu SUVPeak için kesme değeri 2,5 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,903 (%95 GA: 0,799-1,006), sensitivite %87,5 ve spesifisite %83,6 olarak hesaplandı (p <0,001). Tedavi sonu qPET için kesme değeri 1,49 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,898 (%95 GA: 0,789-1,007), sensitivite %87,5 ve spesifisite

%83,6 olarak hesaplandı ($p < 0,001$). Tedavi sonu MTV için kesme değeri 0,05 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,885 (%95 GA: 0,766-1,003), sensitivite %81,3 ve spesifisite %91,0 olarak hesaplandı ($p < 0,001$). Tedavi sonu TLG için kesme değeri 0,21 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,885 (%95 GA: 0,766-1,003), sensitivite %81,3 ve spesifisite %91,0 olarak hesaplandı ($p < 0,001$). Tedavi sonu DeltaSUV için kesme değeri 0,64 olarak belirlenmiş olup, EAA 0,727 (%95 GA: 0,593-0,861), sensitivite %75,0 ve spesifisite %58,2 olarak hesaplandı ($p = 0,001$). Tedavi sonu PET parametrelerinin sağkalımı ön görme performansının Tablo 4.27’de verilmiştir.



Şekil 4.13 Tedavi Sonu PET Parametrelerinin Sağkalımı Öngörmede ROC Eğrisine göre Değerlendirilmesi

Tablo 4.27: Tedavi Sonu PET Parametrelerinin Sağkalımı Öngörme Performansı Değerlendirilmesi						
	Kesme Değer	EAA	%95 GA	Sensitivite	Spesifisite	p değeri
Tedavi sonu SUVmaks	2,79	0,901	0,797-1,005	87,5	80,6	<0,001

Tedavi sonu DS	3,5	0,893	0,791-0,994	81,3	86,6	<0,001
Tedavi sonu SUVPeak	2,5	0,903	0,799-1,006	87,5	83,6	<0,001
Tedavi sonu qPET	1,49	0,898	0,789-1,007	87,5	83,6	<0,001
Tedavi sonu MTV	0,05	0,885	0,766-1,003	81,3	91,0	<0,001
Tedavi sonu TLG	0,21	0,885	0,766-1,003	81,3	91,0	<0,001
Tedavi sonu DeltaSUV	0,64	0,727	0,593-0,861	75,0	58,2	0,001

EAA: Eğri Altındaki Alan, GA: Güven Aralığı, Tedavi Sonu DS: Tedavi Sonu Deauville Skoru, Tedavi Sonu SUVmaks:Tedavi sonu standartize glukoz alım değeri, Tedavi Sonu SUVpeak: Tedavi Sonu zirve glukoz alım değeri, Tedavi Sonu qPET: Tedavi Sonu Kantitatif PET, Tedavi Sonu MTV: Tedavi Sonu Metabolik Tümör Volümü, Tedavi Sonu TLG: Tedavi Sonu Tümör Lezyon Glikolizisi, Tedavi Sonu DeltaSUV: Tedavi Sonu İncelemeler arası SUVmaks

5. TARTIŞMA

DBBHL; her yaş grubunda çıkabilen, sistemik kemoterapötikler, radyoterapi ve immünterapi ile tedavi yönetimi sağlanan bir NHL türüdür. Histopatolojik özellikler ve yeni görüntüleme parametreleri ile hastalığın seyri hakkında daha fazla bilgi sahibi olabileceğimiz son çalışmalarla da gösterilmiştir. Çalışmamızda merkezimizde takip edilen DBBHL hastalarının yaş, cinsiyet, histopatolojik özellikler, klinik özellikler, hastalık tutulum bölgeleri, özellikle PET-BT görüntüleme parametreleri gibi bazı prognostik belirteçlerin progresyon ve sağkalıma etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza toplam 180 DBBHL tanılı hasta dahil edildi. Çalışma popülasyonunda erkeklerin oranı (%54,4) kadınlara (%45,6) şeklinde idi. Literatür verilerine bakıldığında etnik kökenler ve bölgelere göre değişmekle birlikte, genel olarak DBBHL erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Tanner J. Bakhshi ve Philippe T. George'un 2023 yılında yaptığı çalışmada DBBHL insidansı erkeklerde kadınlara göre 1,4 kat daha sık bulunmuştur [14]. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $56,3 \pm 16,9$ yıl olarak bulundu. Ancak erişkin gruptaki hastaların dağılımları her yaş aralığında izlendi. Literatürde DBBHL hastalarının medyan tanı yaşı 66 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızın yaş ortalamasının daha düşük saptanmasının nedeni olarak çalışma için literatürde de bahsedildiği gibi etnik grup ve coğrafya olabileceği düşünüldü [3]. Yine de yaş dağılımı her gruptan hasta içermekteydi. Hastaların %59,4'ünde komorbidite mevcuttu. Çalışma grubunun %32,2'sinde çoklu komorbidite bulunmaktaydı. Bu hastalıklara örnek verecek olursak hipertansiyon, kalp yetmezliği, aterosklerotik kalp hastalığı ve diabetes mellitus gibi morbiditeler çoğunluğu oluşturmaktaydı. Hastalara uygulanan tedavilerde R-CHOP benzeri tedavinin grubun %26,1'ine verilme sebeplerinin başında bahsedilen bu komorbiditelerin bulunması yer almaktadır.

Hastaların %70'i germinal merkez dışı alt tipe sahiptir. Çalışmamızda germinal merkez dışı olan hastalarda, germinal merkez tipi olan hastalara göre genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları daha düşük bulunmuştur. Bu grubun, agresif seyir ve kötü prognozla ilişkisi olduğu diğer çalışmalarda da gösterilmiştir[14]. Germinal merkez dışı tipinde tedavi planlanırken hastanın performansının el verdiği ölçüde daha agresif tedavi seçenekleri ön plana alınabilir. Hastalardaki Ki-67 proliferasyon indeksi incelendiğinde, değer olarak OS ve PFS'de oranları istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Bu antiteye bakma sebebimiz birçok kanser türünde prognostik faktör olmasıydı. Ancak anlamlı sonuç alınamadı. Literatürde ise bazı çalışmalarda progresyon tahmini açısından uygun bulunduğu rapor edilmektedir. Rebiere ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ki-67 \geq 70 durumunda PFS açısından kötü prognozu göstereceği bulunmuştur [29]. Ayrıca Xin He ve arkadaşlarınca yapılan meta analizde de farklı lenfoma türleri açısından Ki-67 proliferasyon indeksinin OS ile PFS üzerine etkisi değerlendirilmiş ve aralarında güçlü bir negatif korelasyon bulunduğu belirtilmiştir [30].

Çalışmamızın ektranodal tutulum ve bulky hastalığın PFS ve OS açısından değerlendirmesinde istatistiksel anlamlılık gösterilemedi. Ancak hastalık tutulumu yönü ile alt grupları incelediğimizde, kemik iliği tutulumu ve karaciğer tutulumu ile OS açısından kötü prognozu işaret eden istatistiksel bir ilişki bulunmuştur. Literatürde de benzer çalışmalar yer alıp, IPI-NCCN indeksinde yer edinmiştir [22]. Her iki tutulum da dissemine hastalığı işaret etmekte olduğu için tedavi ve takipte dikkat edilmesinde fayda olacaktır. Bulky hastalık mevcudiyetinin PFS’de ve OS’de belirgin farkının olmaması diğer çalışmalarda da saptanmıştır [31]. Bununla birlikte Bulky hastalık bulunan olgularda konsolidasyon tedavisi olarak radyoterapinin katkıları diğer çalışmalarda gösterilmiştir [32]. Akciğer tutulumu olan hastalar incelendiğinde progresyon riskinde veya sağkalımda bir farklılık saptanamamıştır. Akciğer tutulumunun olması ileri evre hastalığı işaret etse de genelde sekonder tutulum olup tedaviden fayda gördüğü progresyon ve sağkalımda akciğer tutulumu olmayan hastalara göre belirgin farkının olmadığı Mian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gösterilmiştir [33].

Çalışmamızda B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) bulunan hastalarda progresyon oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak, B semptomları bulunmayan gruba kıyasla genel sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da B semptomları PFS için güçlü prediktif değer olarak sunulmuş ve prognostik indekslerde kullanımı önerilmiştir [34].

Tedavilerin değerlendirilmesinde progresyon ve mortalite R-CHOP benzeri tedavide daha fazla oranda görülmüştür. Literatürde de 2024’te yayınlanan bir çalışmada yaşlı hastalarda yapılan R-miniCHOP tedavisi ile R-CHOP karşılaştırmasında PFS’de R-miniCHOP 51%, R-CHOP 68%; OS’de R-mini CHOP OS 60%, R-CHOP 75% şeklinde belirgin fark görüldüğü belirtilmektedir [35].

DBBHL prognozunun belirlenmesinde IPI önemli bir yer oluşturmaktadır. Son yıllarda IPI, NCCN-IPI, AA-IPI, SA-IPI ve IMPI gibi IPI türevleri hasta takiplerinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu farklı prognostik indekslerin progresyon ve mortaliteyi öngörme açısından değerlendirdik. IPI, NCCN-IPI, AA-IPI, SA-IPI değerlendirmelerinde çalışmamızda hem progresyon hem de mortalite oranları indeks skorlarıyla korele bulundu, istatistiksel olarak kuvvetli anlamlı saptandı. Yüksek IPI skorları, agresif hastalık seyri ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. IPI ilk olarak 1993'te New England Journal Medicine'da (NEJM) yayınlanan makaleden beri kullanılmakta olup halen kullanılmaya devam edilmektedir ve çalışmamızda yüksek IPI skorlu hastalarda progresyonun ve mortalitenin daha fazla olduğu görülmüştür. Aynı şekilde NCCN-IPI, AA-IPI, SA-IPI indekslerinde de yüksek riskli hasta gruplarında progresyon ve mortalite daha fazla görülmüştür. Progresyon varlığına göre indeksleri karşılaştırdığımızda IPI, NCCN-IPI, AA-IPI istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdi. Bunun yanında indekslerin progresyonu öngermeye güçlerini incelediğimizde ise IPI ve AA-IPI, hem progresyon grupları arasında fark açısından hem de EAA değerleri ile öngörü gücü bakımından en iyi sonuçları gösterdiğini gördük. IPI-NCCN, progresyon grupları arasında fark açısından anlamlı olsa da eğri altındaki alan değeri daha düşük ve anlamlılık düzeyi istatistiksel olarak önemli bulunmadı. SA-IPI ise progresyon grupları arasında anlamlı fark yaratmış ancak eğri altındaki alan değeri istatistiksel olarak anlamlılık sınırında kalmıştır. Literatüre baktığımızda da daha önce IPI-AA ya da IPI-SA'ya karşı yapılmış bir karşılaştırılma gözükmesine de IPI, IPI-NCCN, R-IPI'nin karşılaştırmasında, Ruppert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak IPI-NCCN en iyi prediktif indeks lehine değerlendirilmiştir [36]. Çalışmamızda progresyon varlığına göre değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edilse de, öngörme gücü olarak IPI-NCCN için farklı sonuç elde edilmiştir.

Çalışmamızda 2022 yılında valide edilen IMPI değerlendirmesinde ise skor hesabında Mikhaeel ve arkadaşlarının çalışması kullanıldı [28]. Hastalar düşük risk, orta risk ve yüksek riskli olarak ayrıldı. Ancak prognoz tayinininde anlamlı istatistiksel sonuç elde edilemedi. Belki de bu formülün her çalışma grubu içinde kendi MTV ortalamasının alınması ya da yeni parametrelerin eklenmesinin daha iyi sonuçlar elde edilebileceği düşünüldü.

Çalışmamızda ayrıca, Ann Arbor evresinin mortalite ile ilişkisi sınırda anlamlı bulunmuştur. Mortalite olan grupta daha ileri evrede hastalık görülmesi, hastalığın yaygınlığının mortalite üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. ECOG performans skoru, mortalite ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. Daha kötü performans skoru (daha yüksek ECOG-PS), mortalite riskini artırmaktadır. Her iki parametre de IPI’de kullanılmakta olup beklenen sonuçlardır. Literatürde 65 yaş üstü hastalarda yapılan bir çalışmada, çalışmamıza paralel olarak ECOG performans skorunun önemine vurgu yapılmaktadır [37]. ECOG-PS düşük olarak hastalar standart tedaviyi daha iyi tolere edebildiği gibi, yan etkilerin de daha az görüldüğü izlenmiştir. Ek olarak progresyon ve sağkalımda daha anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda DBBHL hastalarında, hastalık ilişkili mortalite ile progresyon oranının PET-BT parametreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Değerlendirmeler, bazal, interim ve tedavi sonu değerleri üzerinden yapılmıştır. Bazal SUVmaks’ın yüksek olmasının progresyon açısından anlamlı sonucu saptanmamıştır. Bu sonuç, başlangıçtaki tümör metabolik aktivitesinin tek başına mortaliteyi öngörmeye yetersiz olduğunu göstermektedir. Literatüre baktığımızda da benzer sonuçların elde edildiği görülmüştür [38]. Ancak bazal MTV, mortalite olan grupta anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, başlangıçtaki tümör yükünün mortalite riskini artırabileceğini işaret etmektedir. Benzer şekilde, bazal TLG değerleri de mortalite ile sınırda anlamlı bir ilişki göstermiştir. Literatürde çalışmamızdakine paralel sonuçlar görülmüş olup tedavi öncesi PET-BT değerlendirmesinde MTV ve TLG prognoz açısından bize yol gösterici olacaktır [38].

İnterim değerlendirmelerde yüksek Deauville skoru ve interim SUVmaks değerleri, mortalite riskinin belirgin bir göstergesi olarak öne çıkmıştır. Bazal SUVmaks’ın aksine interim SUVmaks prognoz açısından güçlü bir gösterge olmasının sebebi tedavi sonrası kalan tümör hücrelerinin işlevselliğini göstermesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Literatürde interim SUVmaks’la ilgili benzer güçlü sonuçlar olduğu izlenmiştir. Jan Rekowski ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan çalışmasında da benzer sonuçlar görülmüştür [39]. İnterim qPET, mortalite tahmininde güçlü bir parametre olarak bulunmuş ve mortalite olan grupta belirgin şekilde daha yüksek değerler göstermiştir. İnterim qPET ile ilgili literatürde benzer çalışmalar olduğu Kurch ve arkadaşları tarafından sunulmuştur [17]. İnterim MTV ve TLG değerleri de

mortalite ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. İnterim DeltaSUV değerlerindeki daha az düşüş, mortalite riskinin arttığını yansıtmaktadır. Bu sonuçlar, tedaviye yetersiz yanıtın mortalite riskini artırdığını göstermektedir. Literatürdeki çalışmalarda çalışmamızla paralellik göstermektedir. 2019 yılında Amerika’da yayınlanan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir [40]. İnterim değerlendirmede incelediğimiz birçok parametre arasında yaptığımız etkinlik regresyonunda ise İnterim DeltaSUVmaks, İnterim DS, İnterim MTV, İnterim TLG, İnterim SUVmaks, İnterim SUVpeak ve İnterim qPET incelediğimiz değerler istatistiksel olarak anlamlı saptandı. İnterim Deauville Skoru, progresyon ve sağkalım tahmininde anlamlı bir prognostik faktördür. Orta düzeyde sensitiviteye sahip olmasına rağmen, yüksek spesifisitesiyle dikkat çekmektedir. İnterim SUVmaks, progresyon riskini öngörmeye anlamlıdır. Sensitivite ve spesifisite değerleri dengeli bir performans sergilemektedir. SUVpeak, en yüksek sensitivite değerine sahiptir, ancak spesifisite oranı nispeten düşüktür. Bu durum, parametrenin progresyonu saptamada hassas ancak spesifik olmadığını göstermektedir. İnterim qPET, spesifisite açısından en iyi performansı sergileyen parametrelerden biridir. Bu durum, tedaviye yetersiz yanıtı saptamada önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. İnterim MTV, spesifisite açısından en yüksek değerlere sahiptir ve progresyonu öngörmeye oldukça güçlü bir parametredir. İnterim TLG, MTV ile benzer bir spesifisiteye sahiptir. Progresyon riskini öngörmeye oldukça yüksek doğruluk oranları sunmaktadır. İnterim DeltaSUV, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en yüksek sensitivite değerine sahiptir. Ancak spesifisitesinin düşük olması, yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olabileceğini göstermektedir. İnterim PET-BT parametreleri, DBBHL hastalarında tedavi yanıtını ve progresyon riskini öngörmeye etkili araçlardır. MTV ve TLG gibi tümör yükünü yansıtan parametreler, spesifisite açısından öne çıkarken, DeltaSUV gibi dinamik değişim parametreleri sensitivite açısından güçlüdür. Klinik uygulamalarda bu parametrelerin kombinasyonu, daha doğru ve bireyselleştirilmiş hasta yönetimi için kritik öneme sahiptir. Literatürde bu parametrelerin kapsamlı prognozu ön görme açısından benzer bir çalışması görülmemiştir. Prognoz açısından yapılacak yeni bir puanlama sisteminde yerlerini almaları adına daha ileri çalışmalar yapılması planlanmıştır.

Tedavi sonu değerlendirmelerinde, SUVmaks, SUVpeak, qPET, MTV ve TLG gibi parametreler mortalite olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Özellikle tedavi sonu qPET, mortalite tahmininde güçlü bir belirteç olarak öne çıkmıştır.

Tedavi sonu DeltaSUV düşüşünün yetersiz olması da mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, tedavi sonrası tümör aktivitesinin devam ettiği durumlarda mortalite riskinin önemli ölçüde arttığını göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda progresyon varlığına göre ve progresyonu ön görme gücü için yapılan ROC eğrileri ile değerlendirilmiştir. Progresyon varlığını değerlendirme açısından daha spesifik bilgiler sunmaktadır. Tedavi sonu MTV ve tedavi sonu TLG, yüksek spesifisite ile progresyon varlığını ayırt etmede güçlüdür. Tedavi sonu SUVmaks ise sensitivite bakımından diğer parametrelere üstünlük sağlamıştır. Progresyonu öngörme gücü ile, tedavi sonu MTV ve TLG değerleri yüksek spesifisite ile progresyon öngörmede güvenilir bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Tedavi sonu DeltaSUV çalışmamızda, diğer parametrelere göre daha düşük öngörü gücüne sahiptir. Genel değerlendirmede Tedavi sonu MTV, SUVpeak ve SUVmaks değerleri progresyon açısından değerlendirmede etkili olacağı düşünülmektedir. Literatürde birbiri ile progresyon ön görme gücü adına çalışma görülmemekle birlikte interim değerlendirmede belirttiğimiz gibi prognoz açısından yapılacak yeni bir puanlama sisteminde yerlerini almaları adına daha ileri çalışmalar yapılması planlanmıştır.

Dmaks, mortalite olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş ve hastalığın anatomik yayılımının genişliğini yansıtmıştır. Yüksek Dmaks değerleri, mortalite riskini artıran bir faktör olarak dikkat çekmiştir. Literatürde Albano ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede, her tür lenfomanın incelendiği 18 çalışmanın meta-analiz sonucunda Dmaks'ın PFS ve sağkalımda önemli yeri olduğu görülmektedir [18]. Sadece bir alt çalışmada etki etmediği söylenmiştir. O çalışmada da mantle hücreli lenfoma incelenmiştir [41]. Ancak bu derlemede standart bir sınır değer verilmemiştir. Dmaks çalışmamızda güçlü bir prediktif olarak gözlenmiş olup standardizasyonu ile uluslararası prognostik indekslerde kullanabileceği düşünülmektedir. Progresyonu öngörme performansı açısından, İnterim qPET en yüksek eğri altındaki alan değeri ile en güçlü parametre olarak öne çıkmıştır. Yüksek sensitivite istenen durumlarda interim DeltaSUV uygun bir parametredir. Yüksek spesifisite gerektiren durumlarda ise interim MTV ve interim TLG tercih edilmelidir. Sonuç olarak, her bir parametrenin progresyonu öngörmede farklı avantajları bulunmaktadır. Klinik kullanıma yönelik seçim, progresyonu öngörmek için hangi parametrenin öncelikli olduğuna bağlı olarak yapılmalıdır. İnterim parametrelerin sağkalımı öngörme performansında ise interim MTV ve interim TLG, yüksek eğri altındaki alan ve spesifisite değerleriyle sağkalımı

öngörmede güçlü performans göstermiştir. İnterim DeltaSUV, yüksek sensitivitesi ile sağkalımı doğru tespit etmek için öne çıkan bir parametredir. İnterim qPET, dengeli sensitivite ve spesifisite değerleriyle klinik kullanım için uygun bir alternatif olarak dikkat çekmektedir. Sağkalımı öngörmede, klinik gereksinimlere göre sensitivite veya spesifisite önceliğine bağlı olarak parametre seçimi progresyonu öngörme değerlendirmesindeki gibi yapılabilir. Çalışmamız sonucunda prognozu belirlemede yeni bir indeks planlamasında interim qPET, interim MTV, interim TLG ve interim DeltaSUV gibi parametrelerin kullanılması uygun olacaktır. Bu parametrelerle yeni çalışmalarda prognostik indeksler geliştirilerek interim PET sonrası yüksek skorlar elde edilmesi durumunda tedaviyi bir sonraki basamağa taşımak düşünülebilir.

Tedavi sonunda yapılan PET parametre değerlendirmelerinde progresyon öngörme ve sağkalım öngörme değerlendirildiğinde; tedavi sonu MTV ve tedavi sonu TLG, progresyonu yanlış pozitifleri azaltarak ayırt etmede güçlü performans sergilemiştir. Tedavi sonu SUVmaks, yüksek sensitivitesi ile progresyonu tespit etme konusunda öne çıkmaktadır. Parametre seçiminde klinik ihtiyaçlara göre (örneğin, yüksek sensitivite mi yoksa yüksek spesifisite mi daha önemli?) karar verilmelidir. Tedavi sonu SUVmaks, tedavi sonu SUVpeak ve tedavi sonu qPET, yüksek sensitivite ve eğri altındaki alan değerleri ile sağkalımı öngörmede güçlü performans göstermektedir. Tedavi sonu MTV ve tedavi sonu TLG, yüksek spesifisite ile yanlış pozitiflerin önlenmesinde etkili olup sağkalımı ayırt etmek için uygun seçeneklerdir. Tedavi sonu DeltaSUV, düşük eğri altındaki alan ve spesifisite oranı nedeniyle sağkalımı öngörmede sınırlı bir performans göstermiştir. Tedavi sonu parametrelerden de prognoz indeksi için parametre seçilmesi planlanırsa tedavi sonu SUVmaks, tedavi sonu MTV, tedavi sonu TLG ve tedavi sonu SUVpeak'in seçilmesi uygun olacaktır. Literatürde interim ve tedavi sonu PET parametrelerinin prognozu belirlemede hepsinin karıştırması olan çalışma görülemediği. Bu çalışma temel alınarak daha büyük örneklerde prognoz indeksi belirlemede bahsettiğimiz parametrelerin kullanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Hasta sayısının az olması, tek merkezde yürütülen bir çalışma olması ve retrospektif yürütülmesi çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki DBBHL hasta popülasyonu gelişmiş olan ülkelere göre daha genç popülasyonda ve erkek cinsiyette daha sık izlenmiştir.
2. Germinal merkez dışı (ABC tipi) olan hastalarda, germinal merkez tipi olan hastalara göre progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) oranları daha düşük bulunmuştur. Bu grubun, agresif seyir ve kötü prognozla ilişkisi olduğu diğer çalışmalarda da gösterilmiştir.
3. Kemik iliği tutulumu ve karaciğer tutulumu OS için bakıldığında kötü prognozu işaret eden özellikler olarak görülmüş olup ilk basamak tedavi açısından daha etkin tedavi seçenekleri seçilebilir.
4. R-CHOP standart tedavisinin R-CHOP benzeri tedaviye üstünlüğü görülmektedir. Ancak R-CHOP benzeri tedaviler daha çok performansı düşük olan hastalara verildiği unutulmamalıdır.
5. Prognostik indekslerin değerlendirilmesinde, mevcut progresyon varlığına göre değerlendirildiğinde IMPI hariç diğer IPI varyantlarının gücü yüksek olsa da progresyonu ve sağkalımı öngörme gücünde IPI ve AA-IPI diğer varyantlara üstünlük sağlamıştır.
6. Tedavi öncesi PET ile değerlendirilen hastalarda prognoz belirlemede Dmaks, MTV, bazal TLG değerlerinin önemi gösterildi. Ancak IMPI'nin prediktifliği anlamsız bulundu. Bu da IMPI değerlendirmesinin geliştirilmesi gereken yönlerini olduğunu kanıtladı.
7. İnterim PET parametrelerine baktığımızda hepsi de prognoz açısından bize yol göstereceği belirlendi. Ancak öngörme güçlerini karşılaştırdığımızda interim qPET, interim DeltaSUV, interim MTV, interim TLG gibi parametrelerin kombinasyonunun spesifikite ve sensitivite açısından güçlü olacağı görülmüştür. Bu parametrelerle yeni çalışmalarda prognostik indeksler geliştirilerek interim PET sonrası yüksek skorlar elde edilmesi durumunda tedaviyi bir sonraki basamağa taşımak düşünülebilir.
8. Tedavi sonu PET parametre değerlendirmesinde de tedavi sonu qPET, tedavi sonu SUVmaks, tedavi sonu MTV ve tedavi sonu TLG değerlerinin idame ve konsolidasyon tedavilerinin planlanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2020*. CA Cancer J Clin, 2020. **70**(1): p. 7-30.
2. Armitage, J.O., et al., *Non-Hodgkin lymphoma*. Lancet, 2017. **390**(10091): p. 298-310.
3. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-90.
4. Tilly, H., et al., *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. Annals of Oncology, 2015. **26**: p. v116-v125.
5. Kwee, T.C., R.M. Kwee, and R.A. Nievelstein, *Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review*. Blood, 2008. **111**(2): p. 504-16.
6. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. J Clin Oncol, 2007. **25**(5): p. 579-86.
7. Barrington, S.F. and J. Trotman, *The role of PET in the first-line treatment of the most common subtypes of non-Hodgkin lymphoma*. Lancet Haematol, 2021. **8**(1): p. e80-e93.
8. Morton, L.M., et al., *Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001*. Blood, 2006. **107**(1): p. 265-76.
9. Grulich, A.E., et al., *Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis*. Lancet, 2007. **370**(9581): p. 59-67.
10. Wang, S.S., et al., *Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph)*. Blood, 2007. **109**(8): p. 3479-88.
11. Hartge, P. and M.T. Smith, *Environmental and behavioral factors and the risk of non-Hodgkin lymphoma*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2007. **16**(3): p. 367-368.
12. Boffetta, P., *I. Epidemiology of adult non-Hodgkin lymphoma*. Annals of oncology, 2011. **22**: p. iv27-iv31.
13. Coiffier, B., et al., *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2002. **346**(4): p. 235-42.
14. Bakhshi, T.J. and P.T. Georgel, *Genetic and epigenetic determinants of diffuse large B-cell lymphoma*. Blood Cancer Journal, 2020. **10**(12): p. 123.
15. Abramson, J.S. and M.A. Shipp, *Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach*. Blood, 2005. **106**(4): p. 1164-74.
16. Frood, R., et al., *Baseline PET/CT imaging parameters for prediction of treatment outcome in Hodgkin and diffuse large B cell lymphoma: a systematic review*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2021. **48**(10): p. 3198-3220.
17. Kurch, L., et al., *Interim PET in Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. Journal of Nuclear Medicine, 2021. **62**(8): p. 1068-1074.
18. Albano, D., et al., *18F-FDG PET/CT Maksimum Tumor Dissemination (Dmaks) in Lymphoma: A New Prognostic Factor? Cancers*, 2023. **15**(9): p. 2494.
19. 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.

20. Sehn, L.H. and R.D. Gascoyne, *Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity*. *Blood*, 2015. **125**(1): p. 22-32.
21. Project, T.I.N.-H.s.L.P.F., *A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma*. *New England Journal of Medicine*, 1993. **329**(14): p. 987-994.
22. 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.
23. Møller, M.B., N.T. Pedersen, and B.E. Christensen, *Factors predicting long-term survival in low-risk diffuse large B-cell lymphoma*. *Am J Hematol*, 2003. **74**(2): p. 94-8.
24. Ikeda, D., et al., *Real-world applicability of the International Metabolic Prognostic Index in DLBCL: a validation cohort study*. *Blood Advances*, 2024. **8**(8): p. 1893-1897.
25. Neelapu, S.S., et al., *Axicabtagene Ciloleucef CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(26): p. 2531-2544.
26. Barrington, S. and R. Kluge, *FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017. **44**: p. 1-14.
27. Hasenclever, D., et al., *qPET—a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2014. **41**: p. 1301-1308.
28. Mikhaeel, N.G., et al., *Proposed New Dynamic Prognostic Index for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: International Metabolic Prognostic Index*. *Journal of Clinical Oncology*, 2022. **40**(21): p. 2352-2360.
29. Rebière, V., et al., *Ki67 Immunohistochemical Expression Level $\geq 70\%$, Bulky Presentation ≥ 7.5 cm, Meningeal Lymphomatosis, and Interim PET Δ SUVmaks After 4 Treatment Cycles $< 71\%$ as Parts of a Practical Scoring System to Predict Progression-Free Survival and Overall Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. *Frontiers in Nuclear Medicine*, 2022. **2**.
30. He, X., et al., *Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis*. *BMC Cancer*, 2014. **14**(1): p. 153.
31. Martelli, M., et al., *Diffuse large B-cell lymphoma*. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2013. **87**(2): p. 146-171.
32. Phan, J., et al., *Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. **28**(27): p. 4170-4176.
33. Mian, M., et al., *B Cell Lymphoma with Lung Involvement: What Is It about?* *Acta Haematologica*, 2014. **133**(2): p. 221-225.
34. Wang, W., et al., *Novel model predicts prognosis for patients with diffuse large B-cell lymphoma in first relapse after initial R-CHOP therapy: a single-institution study in China*. *J Int Med Res*, 2021. **49**(4): p. 3000605211002971.
35. Al-Sarayfi, D., et al., *R-miniCHOP versus R-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A propensity matched population-based study*. *Am J Hematol*, 2024. **99**(2): p. 216-222.
36. Ruppert, A.S., et al., *International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI*. *Blood*, 2020. **135**(23): p. 2041-2048.
37. Jobanputra, K., et al., *"Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Elderly: Real-World Outcomes From a Developing Country"*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022. **22**(10): p. e898-e906.

38. Liao, C., et al., *Baseline and interim 18F-FDG PET/CT metabolic parameters predict the efficacy and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma*. *Frontiers in Oncology*, 2024. **14**.
39. Rekowski, J., et al., *Interim PET Evaluation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Published Recommendations: Comparison of the Deauville 5-Point Scale and the ΔSUV_{max} Method*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2021. **62**(1): p. 37-42.
40. Islam, P., J. Goldstein, and C.R. Flowers, *PET-derived tumor metrics predict DLBCL response and progression-free survival*. *Leuk Lymphoma*, 2019. **60**(8): p. 1965-1971.
41. Vergote, V.K.J., et al., *[(18)F]FDG-PET/CT volumetric parameters can predict outcome in untreated mantle cell lymphoma*. *Leuk Lymphoma*, 2023. **64**(1): p. 161-170.

8. EKLER

8.1. Ek-1 Veri Toplama Formu

- Hasta Kodu
- Yaş

- Doğum tarihi (gg/aa/yyyy)
- Tanı tarihi
- Cinsiyet
- Tanı
- Germinal Merkez Durumu
- Ki-67 indeksi
- Eşlik eden hastalıklar:
 - DM HT KAH KY Malign Hastalık KOAH KBH Diğer.....
- Klinik durum (ECOG) performans skoru
- Tam kan sayımı
- Laktat dehidrojenaz (LDH)
- Beta-2 Mikroglobulin
- Biyokimyasal parametreler
- İmmünglobulin seviyeleri
- Bulky hastalık
- Kemik iliği tutulumu
- B semptomu varlığı
- Ann Arbor Evrelemesi
- Ekstranodal tutulum
- Karaciğer tutulumu
- Akciğer tutulumu
- Gastrointestinal tutulum
- IPI skoru, NCCN-IPI skoru, AA-IPI skoru, SA-IPI skoru, IMPI skoru
- FISH, myc, bcl-2, bcl-6
- Bazal PET parametreleri
- İlk Kemoterapi tarihi
- Kemoterapi rejimi
- İnterim PET varlığı,
- İnterim PET parametreleri
- Tedavi Sonu PET parametreleri
- Radyoterapi varlığı

- Refrakter hastalık varlığı
- Nüks-Progresyon varlığı
- Progresyon tarihi
- Progresyon sonrası biyopsi varlığı
- Kemik iliği transplantasyonu
- Son izlemde hastalığın durumu
- Eksitus/sağ durumu
- Son takip tarihi

8.2 Etik Kurul Onayı



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
20.02.2024	2024/04	2024/04-20
Araştırma Numarası : SBA 24/277		Değerlendirme Tarihi : 20.02.2024

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Serkan AKIN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Murat TUNCEL ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Ali İhsan BAYRAM'ın uzmanlık tezi olan, SBA 24/277 kayıt numaralı **“Büyük B Hücreli Lenfoma Hastalarına Ait Ara Değerlendirmede Yapılan Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçlarının Retrospektif Olarak İncelenmesi”** başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2016 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 21 Şubat 2024 – 21 Şubat 2025 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur.**

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. İbrahim Halil
ÖNCEL
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Melike
Hacer ÖZKAN
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Güneş
GÜNER
Kurul Üyesi