



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

**YAYGIN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA'LI
HASTALARDA YANIT DEĞERLENDİRMESİ
AMACIYLA YAPILAN ARA KONTROL
PET/BT'NİN ETKİNLİĞİ**

Dr BÜLENT KANTARCIOĞLU
HEMATOLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. CAFER ADIGÜZEL

İstanbul 2012

ÖNSÖZ

Yandal uzmanlık eğitimim süresince desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Mahmut Bayık'a, öğrencisi olarak çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, değerli hocalarım Prof.Dr. Tülin Fıratlı Tuğlular ve Prof. Dr. Emel Ekşioğlu Demiralp'e, eğitim sürecimde kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Doç. Dr. Işık Kaygusuz'a, bu tez çalışmasını hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Sami Kartı ve Doç. Dr. Faysal Dane'ye ve aynı zamanda tez danışmanım olan, akademik bakış açısı ve tecrübesiyle, anlayışlı ve yol gösterici tavrıyla bana her zaman örnek olmuş değerli hocam Doç. Dr. Cafer Adıgüzel'e çok teşekkür ederim.

Dr. Bülent Kantarcıoğlu

İstanbul, Eylül 2012

ÖZET

Bu çalışmada yeni tanı Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma (YBBHL) tanısı alan ve 3-4 kür kombinasyon kemoterapisi sonrasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yapılan PET/BT incelemelerinin, diğer prognostik parametreler ile birlikte progresyonsuz sağkalım (PFS) ve toplam sağkalım (OS) üzerine etkisini araştırdık. Çalışmada geriye dönük olarak 53 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların ortalama 26 aylık takip süresinde (8-56 ay aralığında) ara kontrol PET/BT’de CR alınan olgularda ortalama tahmini PFS 51,7 ay iken ara kontrol PET/BT’de PR alınan olgularda ortalama tahmini PFS 43,2 ay olarak saptandı. (p=0,488) Toplam sağkalım açısından yapılan değerlendirmede ortalama 26 aylık takip süresinde (10-67 ay aralığında) ara kontrol PET/BT’de CR alınan olgularda ortalama tahmini OS 61,2 ay iken PR saptanan olgularda ortalama tahmini OS 44,7 ay olarak bulundu. (p=0,493) Ara kontrolde konvansiyonel (BT) yanıt değerlendirmesinde CR alınan olgularda ortalama tahmini PFS 63,7 ay iken, PR alınan olgularda ortalama tahmini PFS 30,1 ay olarak hesaplanırken (p=0,001), toplam sağkalım açısından yapılan değerlendirmede CR alınan olgularda ortalama tahmini OS 63,8 ay iken PR alınan olgularda ortalama tahmini OS 37,3 ay olarak bulundu. (p=0,011) Tek değişkenli analizde PFS ve OS açısından sadece başlangıç sedimentasyon düzeyi (p=0,046), ara kontrolde konvansiyonel (BT) yanıt değerlendirmesinde tam yanıt alınması (p=0,025), son kontroldeki PET/BT’de tam yanıt alınması (p=0,007) ve son kontrolde konvansiyonel (BT) yanıt değerlendirmesinde tam yanıt alınması (p=<0,0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Yaş, Ki-67 proliferasyon indeksi, R-IPI ve ara kontrol PET/BT yanıtının dahil edildiği cox regresyon analizinde ara kontrol PET/BT yanıtının anlamlılık sınırında olmadığı, (PFS için p=0,9, OS için 0,8) PFS açısından yaş, (p=0,05) KI-67 proliferasyon indeksi, (p=0,006) ve başlangıç sedimentasyon düzeyi (p=0,018) anlamlı olarak bulunurken OS açısından Ki-67 proliferasyon indeksi (p=0,019) ve başlangıç sedimentasyon düzeyi (p=0,033) istatistiksel anlamlılığa ulaşabildiği görüldü.

Bu bulgularla YBBHL’lı hastalarda konvansiyonel yöntemlerle yapılan ara değerlendirmeye PET/BT’nin eklenmesi PFS ve OS üzerine olumlu bir katkı sağlamamıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Yaygın büyük B hücreli lenfoma, birinci basamak tedavi, PET/BT, tedavi yanıtı değerlendirmesi, prognoz, progresyonsuz sağkalım, toplam sağkalım.

ABSTRACT

In this study, we investigated the effect of interim PET/CT scans, together with other prognostic markers, on progression free survival and overall survival after 3-4 cycles of chemotherapy in patients with newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). In 53 retrospectively evaluated patients, with an average follow-up period of 26 months, the estimated PFS was 51.7 months for patients who achieved CR in interim PET/CT scans and the estimated PFS was 43.2 months for patients who achieved PR in interim PET/CT scans. ($p=0,488$) In terms of overall survival, the estimated OS was 62.1 months for CR in interim PET/CT group and 44.7 months for PR in interim PET/CT group. ($p=0,493$) In midtreatment CT guided response evaluation the estimated PFS was 63.7 months for CR, 30.1 months for PR ($p=0,001$) while the estimated OS was 63.8 months for CR, 37.3 months for PR. ($p=0,011$) In univariate analysis, initial ESR ($p=0,046$), CR in midtreatment CT guided response evaluation ($p=0,025$), CR in final PET/CT ($p=0,007$) and CR in final CT guided response evaluation ($p<0,0001$) were found to be significant on PFS or OS. In multivariate Cox regression analysis, PFS was significantly related with age ($p=0,05$), Ki-67 proliferation index ($p=0,006$) and initial ESR ($p=0,018$) while OS was significantly related with Ki-67 proliferation index ($p=0,019$) and initial ESR ($p=0,033$).

With these findings, the addition of interim PET/CT scans to conventional CT guided response evaluation didn't provide a positive contribution on PFS and OS, in newly diagnosed DLBCL patients.

KEYWORDS: Diffuse large B Cell lymphoma, first-line treatment, PET/CT, treatment response, prognosis, progression free survival, overall survival.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyoloji ve Patogenez	5
2.3.1. Hücrelerin Kökeni	5
2.3.2. Diğer Mekanizmalar.....	6
2.4. Klinik Bulgular	7
2.5. Tanı	8
2.6. Prognoz ve Evreleme	9
2.6.1. Evreleme	9
2.6.2. Prognoz	10
2.7. Tedavi Yöntemleri	11
2.7.1. Yeni Tanı Erken Evre Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi	12
2.7.2. Yeni Tanı İleri Evre Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi	13
2.7.3. Relaps veya Refrakter Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi	13

2.7.4. Santral Sinir Sistemi Profilaksisi	14
2.8. Yanıt Değerlendirmesi ve İzlem.....	15
2.9. Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma'da PET/BT'nin Kullanımı	15
3. HASTALAR VE YÖNTEM VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	18
3.1. Hastalar	18
3.2. Yöntem	18
3.3. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
4.1. Hastalar	20
4.2. Tedavi Öncesi Yapılan PET/BT'nin Etkinliği.....	22
4.3. Biokimyasal Parametrelerin Tedavi Etkinliği Üzerine Etkileri	23
4.4. Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi	23
4.5. Sağkalım Analizleri	25
4.6. Prognostik Faktörler	26
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	37
7. KAYNAKLAR.....	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D.	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Erişkin İmmün Yetersizlik Sendromu
Bcl-6	: B Hücreli Lenfoma-6 Geni
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CR	: Tam Yanıt
EFS	: Olaysız Sağkalım
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDG	: Floro-Deoksi-Glukoz
GEP	: Gen Ekspresyonu Profilleme
IPI	: Uluslararası Prognostik İndeks
KLL/SLL	: Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
OKİT	: Otolog Kök Hücre Destekli Yüksek Doz Tedavi
OS	: Toplam Sağkalım Süresi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım Süresi
PR	: Parsiyel Yanıt
R-IPI	: Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik İndeks
TART	: Tutulu Alan Radyoterapisi
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
YBBHL	: Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma: Varyantlar ve Subtipler	3
Tablo 2. Ann-Arbor evreleme sistemi	9
Tablo 3. Uluslararası Prognostik İndeks, risk faktörleri ve revize edilmiş hali. ^{18,19}	10
Tablo 4. Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi.....	14
Tablo 5. Değerlendirmeye alınan hastaların demografik özellikleri	21
Tablo 6. Tedavi öncesinde yapılan PET/BT ve BT incelemelerinin sonuçları	22
Tablo 7. Tedavi sürecinde biokimyasal parametrelerin etkinliği	23
Tablo 8. Ara kontrol konvansiyonel yanıt ve PET/BT yanıtları.....	24
Tablo 9. Son kontrol konvansiyonel yanıt ve PET/BT yanıtları.....	24
Tablo 10. Yanıt Değerlendirmelerinin PFS ve OS Üzerine Etkisi	26
Tablo 11. Tek Değişkenli Analiz Sonuçları.....	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların	28
Şekil 2. Çalışmaya alınan hastaların ara kontrol PFS grafikleri.....	29
Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların ara kontrol OS grafikleri.....	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma erişkinlerde en sık görülen lenfoid malignitedir. Hastalarda tipik olarak hızlı büyüyen semptomatik lenfadenopati ile ortaya çıkar. Tanısı cerrahi olarak alınan eksizyonel lenf nodu veya ektranodal tutulum bölgesi doku örneğinin bu konuda deneyimli hematopatologlar tarafından değerlendirilmesiyle mümkündür.¹⁻⁷

Prognostik açıdan her ne kadar LDH ve β_2 -mikroglobulin önemli olsada günümüzde Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma'nın prognozunu belirlemede Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) kullanılmaktadır. Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma'da Rituksimab'ın kullanıma girmesiyle revize edilmiştir (R-IPI). Günümüzde Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma hastalarının uzun dönem sağkalımlarını belirleme ve tedavilerinin yönlendirilmesinde temel araç olarak kullanılmaktadır.^{18,19}

Günümüzde Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma'nın tedavisi ülkemiz, A.B.D. ve Avrupa tanı ve tedavi kılavuzlarının kullanıma girmesiyle büyük oranda standardize olmuştur.

Tanı anında yapılan tetkikler sonrasında evre ve prognostik risk grupları belirlenen hastaların yaşları da göz önünde bulundurularak tedavilerinin planlanması önerilir. Birinci basamak tedavi başka bir engel bulunmadığı takdirde genellikle rituksimab ile siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizonun kombine edildiği R-CHOP kemoterapi rejimi ve gereklilik halinde tutulu alan radyoterapisinden (TART) oluşmaktadır.¹⁻³

Yanıt değerlendirmesi için genellikle 3-4 kür kemoterapi sonrasında ve tedavinin bitiminde başlangıçta anormal bulunan tüm tetkiklerin tekrarlanması önerilmektedir. Yanıt değerlendirmede uluslararası çalışma grubunun (International Workshop Criteria) kriterleri kullanılmakta olup bu kriterler yanıt değerlendirmesinde PET/BT'nin de kullanıma girmesiyle birlikte 2007 yılında revize edilmiştir.^{1-3,20,21}

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma'nın tedavisinde her ne kadar rituksimabın kullanıma girmesiyle yüksek yanıt oranları elde edilmiş olsada birinci basamak tedavi

sonrası uzun süreli progresyonsuz sağkalım oranları %60'ları geçmemektedir. Relaps veya dirençli vakalarda ise bu oran %30-35 düzeylerinde kalmaktadır.²²

Tanı anında yapılan PET/BT incelemelerinin hastalığın evresini değerlendirilmesinde yüksek duyarlılığa sahip olduğu bilinmektedir.^{19,23,24} Buna ek olarak tedavinin bitiminde yapılan PET/BT incelemelerinde görülen rezidüel FDG pozitifliğinin sağkalımla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{19,24-27} Ancak tedavi sırasında yapılan ara kontrol PET/BT incelemelerinin etkinliği konusunda halen tartışmalar devam etmektedir. Bu konudaki ilk yayınlarda ara kontrolde yapılan PET/BT incelemelerinin relaps yapacak olguları önceden saptayabilmek için kullanılabilir bir araç olabileceği düşünülmüştür.^{28,29} Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bu öneriyi devam ettirememiştir.^{30,31}

Günümüzde hala ara kontrollerde yapılan PET/BT incelemelerinin yeri, önemi ve nasıl standardize edilmesi gerektiği tartışılmaktadır.³²⁻⁴¹ Bu konuda yapılan çalışmalar hızla devam etse de sayısı fazla değildir ve ara kontrolde yapılan PET/BT tetkiklerinin yeri ve önemi kesinlik kazanmamıştır.

Biz bu çalışmada yeni tanı almış Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma'lı hastalarda 3-4 kür kombinasyon kemoterapisi sonrasında tedaviye yanıt değerlendirmesi amacıyla yapılan PET/BT incelemelerinin, diğer prognostik parametreler ile birlikte progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım üzerine etkinliğini değerlendirmeyi planlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Yaygın büyük B hücreli lenfomalar (YBBHL) büyük, transforme B hücrelerden oluşan heterojen bir grup agresif lenfomalardır. Morfolojisi, biyolojisi ve klinik özelliklerine göre çeşitli gruplara ayrılırlar.

Tablo 1. Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma: Varyantlar ve Subtipler

I- Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma, tanımlanmamış (NOS)
A. Sık Görülen Morfolojik Varyantlar 1-Sentroblastik 2-İmmünoblastik 3-Anaplastik
B. Nadir Görülen Morfolojik Varyantlar
C. Moleküler Subgruplar 1-Germinal Merkez B Hücre-benzeri 2-Aktive B Hücre-benzeri
D. İmmünohistokimyasal Subgruplar 1. CD5-pozitif YBBHL 2. Germinal Merkez B-hücre-benzeri 3. Nongerminal Merkez B-hücre-benzeri
II- Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Subtipler
A. T-hücre/histiosit-zengin Büyük B Hücreli Lenfoma B. MSS'nin Primer YBBHL'sı C. Primer Kutanöz YBBHL, Bacak Tipi D. Yaşlılığın EBV-pozitif YBBHL'sı
III- Büyük B Hücreli, Diğer Lenfomalar
A. Primer Mediastinal (Timik) Büyük B Hücreli Lenfoma B. Intravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma C. Kronik İnflamasyon ile ilişkili YBBHL D. Lenfomatoif Granulomatozis E. ALK-pozitif YBBHL F. Plazmablastik Lenfoma G. HHV8-ilişkili Multisentrik Castleman Hastalığı Zemininde Gelişen Büyük B Hücreli Lenfoma H. Primer Efüzyon Lenfoması
IV- Borderline Vakalar
A. B-hücreli lenfoma, klasifiye edilemeyen, yaygın büyük B hücreli lenfoma ile Burkitt lenfoma arasında özellikleri olan B. B-hücreli lenfoma, klasifiye edilemeyen, yaygın büyük B hücreli lenfoma ile Hodgkin lenfoma arasında özellikleri olan

Tablo-1: Yaygın büyük B hücreli lenfoma varyantlar ve subtipleri. (Dünya Sağlık Örgütü Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler Klasifikasyonu)¹⁷

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma de novo olarak meydana gelebildiği gibi kronik lenfositik lösemi (Richter's transformasyonu), lenfoplasmositik lenfoma, foliküler lenfoma, marginal zone (MALT) lenfoma, ve splenik marginal zone lenfomada olduğu gibi birçok düşük grade'li B hücreli lenfomanın transformasyonu sonucu da meydana gelebilmektedir.

Buna ek olarak Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma AIDS-tanımlayıcı bir neoplasmdır. HIV enfeksiyonu varlığında yaygın büyük B hücreli lenfoma'nın patogenezi tam olarak anlaşılmamış da olsa; hastalığın patogenezinde kronik B hücre stimülasyonu ile birlikte T hücre fonksiyonlarında bozulma sonucu transforme edici virüslerin kontrolünün (özellikle de Epstein Barr Virüs) bozulmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

2.2. Epidemiyoloji

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma erişkinlerde en sık görülen lenfoid malignitedir ve tüm Non-Hodgkin Lenfomaların %25-58'ini oluşturmaktadır. A.B.D. ve İngiltere'de insidansı 7/100000 iken Avrupa verilerine göre insidansı 4.92/100000'dir. İnsidansın yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. (35-39 yaş arası insidans 0.3/100000 iken, 80-84 yaş arasında insidans 26.6/100000) Ortalama görülme yaşı 64 olup erkeklerde daha sık görülür.¹⁻⁷

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma'nın insidansının etnik kökene göre değişkenlik gösterdiği bilinen bir durumdur. Avrupa kökenli Amerika'lılarda Afrika kökenli Amerikalılara göre daha sık görülmektedir. Buna ek olarak yaygın büyük B hücreli lenfoma ve diğer NHL alt tiplerinin ailesel olarak da görülebildiği bilinmektedir.⁴²⁻⁴⁴

II. Dünya Savaşı'ndan sonra 1990'ların ortalarına kadar olan dönemde dünyada lenfoma görülme hızının artması nedeniyle yapılan birçok geniş toplum tabanlı çalışmada sebep olabilecek ekzojen nedenler araştırılmıştır. Herbisidler (örneğin fenoksi asitler), pestisidler (örneğin organokloridler), koyu renkli saç boyaları, beden kitle indeksi, alkol kullanımı ve enflamatuar süreçler bu konuda suçlanmış nedenler olarak

araştırılmıştır. Ancak günümüzde bunların hiçbirisinin bilimsel kesinlik düzeyinde etkili olduğu gösterilememiştir.⁴⁵

2.3. Etyoloji ve Patogenez

2.3.1. Hücrelerin Kökeni

Yaygın Büyük B hücreli Lenfoma sitogenetik ve gen ekspresyon profilleme yöntemleriyle gösterilmiş birden fazla kompleks kromozomal translokasyon ve genetik anormallikler ile ortaya çıkan moleküler olarak heterojen bir hastalıktır. Genellikle B lenfositlerin 2 farklı tipi olan sentroblast veya immünoblastlara benzer özellikler taşıyan olgun B hücrelerinden köken alır. Bu B hücreleri genellikle germinal merkez B hücreleri veya post-germinal merkez B hücreleri (yani aktive B hücreler)'dir. Bu hücrelerin germinal veya post-germinal merkezden köken aldıkları temelde immünglobulin genlerinin değişken bölgelerinde (IgVH) saptanan somatik mutasyonlardır. Bu mutasyonlar germinal merkez geçisini gösteren bir marker olarak kabul edilmektedir.^{46,47}

2.3.2.Bcl-6 Geni

Yaygın Büyük B Hücreli lenfomaların çoğunda B hücreli lenfoma geni-6 (Bcl-6) artmış olarak eksprese edilmektedir. Bu artmış ekspresyon ya gen bölgesinde meydana gelen mutasyonlar ya da translokasyonlar sonucu meydana gelmektedir. Bcl-6 overekspresyonu tümör supresör gen p53 gibi birçok hedef gende downregülasyona yolaçmakta ve tümör hücresindeki apoptozu inhibe etmektedir. Bcl-6 mutasyonları ve yeniden düzenlenmeleri yaygın büyük B hücreli lenfomaların tamamında görülmesi bu tümörlerin oluşumunda olmazsa olmaz bir genetik değişiklik olduğunu düşündürmektedir.⁴⁸

Bcl-6 geni 3q27 bandında yer almakta olup BTB-POZ transkripsiyon faktör ailesinden 95 kD büyüklüğünde bir nükleer fosfoprotein kodlamaktadır.⁴⁸ Bcl-6 transkripsiyon üzerinde potent bir represördür ve Bcl-6 bağlanma kısmı bulunmayan genler üzerinde represyon etkisi gösterir.^{50,51}

Bcl-6 normalde olgun germinal merkez B hücrelerinde eksprese olurken plazma hücreleri ve hafıza B hücreleri gibi daha farklılaşmış olan hücrelerde bulunmamaktadır. Kendisi de dahil olmak üzere birçok protein üzerinde transkripsiyon represörü olarak rol oynamaktadır. Normal hücrelerdeki görevinin germinal merkezde normal somatik hipermutasyon ve sınıf değişikliğine uğrayan B hücresinin apoptoza uğramadan post-germinal merkeze ilerlemesini sağlamak olduğu düşünülmektedir. B hücreli lenfoma hücrelerinde ise Bcl-6 overekspresyonu hücrede DNA hasarına karşı gelişen apoptozun engellenmesine neden olmaktadır.⁵¹⁻⁵³

Yaygın büyük B hücreli lenfomaların yaklaşık %70'inde Bcl-6 gen mutasyonları görülmektedir. Bu mutasyonlar genellikle sistemik nodal YBBHL, primer ektranodal YBBHL, CD5(+) YBBHL, CD30(+) YBBHL, ve primer splenik YBBHL'da görülürken primer mediastinal YBBHL'larda görülmemektedir.⁵⁴ Bu mutasyonların normal germinal merkez B hücrelerinin çok küçük bir bölümünde, foliküler lenfomaların %30'unda ve değişen oranlarda KLL/SLL'de, Burkitt Lenfomada ve MALT lenfomalarda görüldüğü bilinmektedir.

Buna ek olarak YBBHL'ların %40'ında ve AIDS-ilişkili YBBHL'ların %20'sinde Bcl-6 geninde yeniden düzenlemeler görülmektedir.^{55,56}

2.3.2. Diğer Mekanizmalar

YBBHL olgularının %20'sinde p53 mutasyonları görülmektedir. p53 geni hücre siklusu arresti, apoptoz, yaşlanma ve farklılaşmada görev alan tümör supresör bir genidir. Bcl-6 geninin içinde p53 geninin de bulunduğu birçok geni inhibe ettiği bilinmektedir.^{57,58}

İlginç olarak YBBHL'da bcl-6 mutasyonlarının olmadığı olguların tamamında p53 mutasyonları görülmektedir. Bu bulgu p53 negatif olgularda bcl-6 geninin p53 geninin etkilerini potansiyalize ettiğini düşündürmektedir.

YBBHL'da p53 mutasyonunun sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir.⁵⁹

YBBHL'da yapılan gen ekspresyon profili çalışmalarında 100'den fazla gende tekrarlayan mutasyonlar olduğu saptanmıştır. Bunlardan en sık görülenleri MLL2, MEF2B, EZH2 ve CREBBP'dir. Bu genlerin özellikle histon modifikasyonunda düzenleyici olmaları YBBHL patogenezinde epigenetik değişikliklerin de rol oynadığını düşündürmektedir.^{60,61}

Normal somatik hipermutasyon humoral immün yanıtın oluşumunda anahtar bir komponent iken aberant somatik hipermutasyonların protoonkogenleri hedef alarak hücre proliferasyonu, farklılaşma ve sinyal transduksiyon üzerine etkili olabildiği bilinmektedir. YBBHL olgularının yarısında aberant somatik mutasyonlar görülmektedir. YBBHL olgularının %25'inde ise aberant somatik hipermutasyon sonucu ortaya çıkan SOCS1 (bir JAK/STAT sinyal yolağı inhibitörü) inaktivasyonu STAT aktivitesinde bozulmaya yolaçmaktadır.^{62,63}

B hücreli lösemi/lenfoma geni (bcl-2) apoptozu inhibe ederek, uzamış hücre yaşam süresine sebep olan bir onkogendir. Bcl-2 overekspresyonunun sonucunda foliküler lenfomada sık görüldüğü bilinen t(14;18) meydana gelmektedir. Bu translokasyon ve bcl-2 aktivasyonu YBBHL olgularında %30 sıklıkta özellikle de germinal merkez kökenli tiplerde görülmektedir.

Burkitt Lenfomada görülen c-myc over-ekspresyonu yine YBBHL olgularının %5-15'inde görülmektedir. Bu olguların daha kötü prognozlu bir seyir gösterdiği bilinmektedir.

2.4. Klinik Bulgular

YBBHL hastalarda tipik olarak hızlı büyüyen semptomatik lenfadenopati ile prezente olur. Tutulan lenf nodu bölgesi sıklıkla boyun, mediasten ya da abdomendedir. Sistemik B semptomları (ateş, kilo kaybı ve gece terlemeleri) hastaların %30'unda görülürken, LDH yüksekliği hastaların yarısından fazlasında mevcuttur.^{8,9}

Tanı anında hastaların yaklaşık %60'ı ileri evredeyken (Stage III-IV), sadece %40 kadarı daha erken evrede tanı alır. Kemik iliği tutulumu olguların %30'unda görülmektedir.¹⁰⁻¹⁵ Ekstranodal tutulum olguların %40 kadarında görülebilmekte olup en sık görülen ekstranodal tutulum bölgesi mide ve gastrointestinal sistemdir.¹⁶

Bunun dışında hastalığın seyri sırasında birçok bölge (testis, tiroid, tükürük bezleri, tonsiller, deri, karaciğer, meme, böbrek üstü bezi, böbrekler, nazal kavite, paranazal sinüsler, serviks uteri, vagina ve santral sinir sistemi gibi) tutulabilir. Özellikle vasküler yapıların kompresyonu (ör. Vena kava superior sendromu), hava yolu kompresyonu (ör. trakeobronşial kompresyon), kemik ve periferik sinirlerin tutulumu (ör. kord basısı) klinik açıdan önem taşıyan ve acil tedavi gerekliliği doğuran durumlardır.

2.5. Tanı

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı cerrahi olarak alınan eksizyonel lenf nodu veya ektranodal tutulum bölgesi doku örneğinin bu konuda deneyimli hematopatologlar tarafından değerlendirilmesiyle mümkündür.

Yaygın büyük B hücreli lenfomanın tipik morfolojisinde tümör dokusunun geniş, belirgin nükleolü bulunan, bazofilik sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu görülmektedir. Lenf nodunda genellikle mimarinin tamamen silindiği diffüz proliferasyon paterni görülmektedir. Hücrelerin proliferasyon alan kısmı genellikle Ki67 boyamasıyla saptanmakta olup Ki67 skoru genellikle %40'ın üzerindedir. Genellikle perinodal doku infiltratıdır.¹⁷

Sık görülen histomorfolojik varyantlar sentroblastik varyant, immünoblastik varyant ve anaplastik varyanttır.¹⁷

Tanı için CD20, CD45, ve CD3 pozitifliği çoğu zaman yeterli olsa da önerilen immünohistokimyasal panelde CD20, CD3, CD5, CD10, CD30, CD45, BCL2, BCL6 ve IRF4/MUM1 bulunmaktadır.¹⁷

YBBHL'yı oluşturan neoplastik hücreler genellikle pan-B markerları olan CD19, CD20, CD22 ve CD79a taşımaktadır. Olguların %50-75'inde yüzey ve/veya sitoplazmik immünglobulinlerin (IgM>IgG>IgA) ekspresyonu olduğu görülür. Ancak bu bulgu diğer plazma hücre markerları olan CD38 ve CD138 ile korele olmamaktadır. CD30 ekspresyonu özellikle anaplastik varyantta görülmektedir. CD5 pozitifliği vakaların sadece %10'unda görülmektedir. Bu olguların genellikle de novo YBBHL şeklinde iken nadiren KLL/SLL zemininde geliştiği görülmüştür.¹⁷

2.6. Prognoz ve Evreleme

2.6.1. Evreleme

Günümüzde YBBHL'nın tedavisi ülkemiz, A.B.D ve Avrupa tanı ve tedavi kılavuzlarının kullanıma girmesiyle büyük oranda standardize olmuştur. Bu kılavuzlar ışığında YBBHL tanısı alan tüm hastalarda tanı anında fizik muayenelerinin yapılması, performans durumunun belirlenmesi, B semptomlarının varlığının araştırılması, tam kan sayımı, serum LDH düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren geniş biokimyasal tetkikler, serum ürik asit tayini, tanısal kalitede olan kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT tetkikleri, kemik iliği biopsisi ve aspirasyonu yapılması, IPI skorunun hesaplanması, hepatit B testi, antrasiklin türevi tedavi verilmesi düşünülen hastalarda ekokardiografi, evreleme amaçlı PET/BT incelemesi, serum β_2 -mikroglobulin düzeyinin tayini standart olarak önerilmektedir.¹⁻³

Yaygın büyük B hücreli lenfomanın evrelemede Cotswold modifikasyonu yapılmış Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır.^{64,65}

Tablo 2. Ann-Arbor evreleme sistemi

Ann-Arbor evreleme sistemi	
Evre I	Tek lenf düğümü bölgesi bölgesi (Evre I) ya da tek ekstralenfatik alan (Evre IE)
Evre II	Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (Evre II) ya da diafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi (Evre IIE)
Evre III	Diyafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgeleri (Evre III), lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa Evre IIIE, dalak tutulumu varsa Evre IIIS, lokal ekstralenfatik tutulumu dalak tutulumu eşlik ediyorsa Evre IIISE
Evre IV	Eşlik eden lenf düğümü tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu
A: Sistemik semptom yok. B: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38°C 'nin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri. Kitlesel (bulky) hastalık: En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da önarka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle	

2.6.2. Prognoz

Prognostik açıdan her ne kadar LDH ve β_2 -mikroglobulin önemli olsada günümüzde Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma'nın prognozunun belirlenmesinde Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) kullanılmaktadır. Uluslararası Prognostik İndeks tedavi öncesi hastaların yaşı, LDH düzeyi, performans skoru, hastalığın evresi ve ektranodal tutulum bölgelerine göre hesaplanmaktadır. Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma'da Rituksimab'ın kullanıma girmesiyle revize edilmiştir (R-IPI). Günümüzde Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma hastalarının uzun dönem sağkalımlarını belirleme ve tedavilerinin yönlendirilmesinde temel araç olarak kullanılmaktadır.^{18,19}

Tablo 3. Uluslararası Prognostik İndeks, risk faktörleri ve revize edilmiş hali.^{18,19}

Uluslararası Prognostik İndeks-Kötü Ris Faktörleri			
1-Yaş >60 olması			
2-Artmış serum LDH düzeyi			
3- Performans Durumu 2-4 (ECOG ölçütleri)			
4- Evre III-IV hastalık olması			
5- Ektranodal tutulum > 1 bölge			

IPI ve R-IPI Risk Kategorilerine Göre Progresyonsuz ve Toplam Sağkalım			
Risk Grubu	Risk Faktörü Sayısı	4-yıl PFS %	4-yıl OS%
Standart IPI			
Düşük	0,1	85	82
Düşük-orta	2	80	81
Yüksek-orta	3	57	49
Yüksek	4,5	51	59
Revize Edilmiş IPI			
Çok iyi	0	94	94
İyi	1,2	80	79
Kötü	3,4,5	53	55

Hastalarda biokimyasal yöntemlerle tetkik edilebilen parametreler olan yüksek serum LDH ve beta2mikroglobulin düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.⁶⁶

Bunun dışında germinal merkez kökenli YBBHL'nın post-germinal merkez YBBHL'ya göre daha iyi prognozludur. Yine lenfoma hücrelerinde bcl-2 ekspresyonunun kötü prognostik bir parametre, Bcl-6 bulunmasının ise iyi prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir.^{67,68}

Gen ekspresyon analizinde LMO2, BCL6 ve FN1 genleri taşıyan grup iyi prognoz özellikleri taşıırken, BCL2, CCND2 ve SCYA3 gen profili taşıyan olguların kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir.⁶⁹

Normal doku örneklerinde eksprese olmayan ancak YBBHL hastalarının %60'ında eksprese olduğu gösterilen Lenfoma Hücresi Survivin'in YBBHL hastalarında kötü prognozu işaret ettiği bilinmektedir.⁷⁰

Lenfoma dokusunda yüksek oranda CD4(+) T hücrelerinin infiltre olduğu durumlarda prognoz daha iyi olmaktadır. Buna karşın T-hücre-histiosit-zengin B hücreli YBBHL'nin prognozu kötüdür.⁷¹

Siklin D3 ekspresyonu, P53 gen mutasyonu ve serum vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve IL-2, IL-10, ve IL-6 gibi plazma sitokinlerinin düzeylerindeki yükseklik de YBBHL'da kötü prognoz ile ilişkilidir.

2.7. Tedavi Yöntemleri

Günümüzde YBBHL'nin tedavisi ülkemiz, A.B.D ve Avrupa tanı ve tedavi kılavuzlarının kullanıma girmesiyle büyük oranda standardize olmuştur. Bu kılavuzlar ışığında YBBHL tanısı alan tüm hastalarda tanı anında fizik muayenelerinin yapılması, performans durumunun belirlenmesi, B semptomlarının varlığının araştırılması, tam kan sayımı, serum LDH düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren geniş biokimyasal tetkikler, serum ürik asit tayini, tanısal kalitede olan kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT tetkikleri, kemik iliği biopsisi ve aspirasyonu yapılması, IPI skorunun hesaplanması, hepatit B testi, antrasiklin türevi tedavi verilmesi düşünülen hastalarda ekokardiografi, evreleme amaçlı PET/BT incelemesi, serum β_2 mikroglobulin düzeyinin tayini standart olarak önerilmektedir.^{1,2,3}

Tanı anında yapılan bu tetkikler sonrasında evre ve prognostik risk grupları belirlenen hastaların yaşları da göz önünde bulundurularak tedavilerinin planlanması önerilmektedir.^{1,2,3}

YBBHL'lı hastalarda başlangıç tedavisinde tedavi modalitelerinin kullanımı genellikle hastalığın yaygınlığına göre değişmektedir. Tedaviyi planlamada kolaylık

sağlanması amacıyla, tümör dokusunun tek bir radyoterapi alanına sığıp, sığmadığına göre hastaları erken evre (genellikle Evre I veya II) ve ileri evre (genellikle Evre III veya IV) hastalık olarak ikiye ayırmak mümkündür.

2.7.1. Yeni Tanı Erken Evre Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi

Erken evre YBBHL tek bir radyoterapi alanına sığar. Bu gruptaki hastalar tüm YBBHL tanısı alan hastaların %30-40'ını oluşturmaktadır. Bu grupta tedavi genellikle monoklonal anti-CD20 antikoru olan rituksimab ile kısaltılmış dozda sistemik kemoterapinin (3-4 kür) tutulu alan radyoterapisi (TART) ile kombinasyonundan oluşmaktadır. Alternatif olarak tam doz (6-8 kür) kemoterapi, rituksimab ve radyoterapi kombinasyonu da önerilmektedir. Tek başına TART ile 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %40'ın altına düşmekte bu nedenle önerilmemektedir.

Bulky hastalığı bulunan (>10 cm) Evre II ve B semptomlu Evre IIB hastalar daha kötü prognoz göstermeleri nedeniyle genellikle bu hastalar ileri evre hastalık gibi tedavi edilmesi tercih edilmektedir.

SWOG 8376 çalışmasında erken evre YBBHL'da 3 kür CHOP tedavisi ile birlikte tutulu alan radyoterapisi kombinasyonunun, 8 kür CHOP tedavisine göre daha iyi progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım sağladığı gösterilmiştir.⁷²(5 yıllık takipte, progresyonsuz sağkalım %77'ye karşı %64; toplam sağkalım %82'ye karşı %72) İngiliz Columbia Kanser Ajansı'nın serisinde de bu bulgu doğrulanmıştır.⁷³

Erken evre YBBHL'da CHOP ve tutulu alan radyoterapisine rituksimab eklenmesinin de yararı araştırılmıştır. SWOG 0014 çalışmasında 3 kür R-CHOP sonrası TART tedavisi verilmiş ve 2 ve 4 yıllık progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım rituksimabın kullanılmadığı historik kontrollere göre daha üstün bulunmuştur.⁷⁴

Rituksimab uluslararası çalışmasında (MInT) erken evre YBBHL'da 6 kür CHOP tedavisine karşı 6 kür R-CHOP tedavisi karşılaştırılmış ve R-CHOP tedavisi toplam sağkalım açısından daha üstün bulunmuştur. (3 yıllık sağkalım %84'e karşı %93)⁷⁵

Erken evre YBBHL'da CHOP bazlı tedaviler dışında da tedaviler araştırılmıştır. İki GELA çalışmasında daha yoğun bir tedavi olan ACVBP ± rituksimab tedavisi ile CHOP ± rituksimab tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda ACVBP ± rituksimab tedavisi CHOP ± rituksimab tedavisine göre daha etkili ancak belirgin olarak da daha toksik bulunmuştur.^{76,77}

Bu nedenle yeni tanı erken evre YBBHL'da standart tedavi R-CHOP±TART'dir. Düşük riskli olgularda (IPI≤1) kitlesel hastalık yoksa 3-4 kür R-CHOP (21 günde bir) uygulamasını takiben TART veya 6-8 kür R-CHOP uygulanabilir. Yüksek riskli olgularda (IPI>1) ise önerilen tedavi 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP tedavisidir.

2.7.2. Yeni Tanı İleri Evre Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi

İleri evre YBBHL tek bir radyoterapi alanına sığmayan hastalık ile uyumludur. YBBHL hastalarının %60-70'i bu gruptadır. Bu hastalardaki tedavi seçeneği tam doz (6-8 kür) rituksimab, kemoterapi ve gereği halinde tutulu alan radyoterapisinden oluşmaktadır.

GELA çalışmasının (LNH98-5) sonuçlarından sonra yeni tanı ileri evre YBBHL'nın tedavisinde 21 günde bir R-CHOP tedavisi standart tedavi seçeneği olmuştur. Bu çalışmada 60 yaşından büyük YBBHL'lı hastalarda uygulanan 8 kür R-CHOP tedavisi ile 8 kür CHOP tedavisi karşılaştırılmış progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Daha sonra yapılan Rituksimab uluslararası çalışması (MInT), Hollanda-HOVON, İskandinav Lenfoma Çalışma Grubu ve ECOG/CALGB'nin yaptığı çalışmalarla bu sonuç doğrulanmıştır.⁷⁸⁻⁸⁴

Bu nedenle yeni tanı ileri evre YBBHL'nın tedavisinde 21 günde bir 6-8 kür R-CHOP kemoterapisi önerilmektedir.

2.7.3. Relaps veya Refrakter Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi

YBBHL'nın tedavisinde her ne kadar rituksimabın kullanıma girmesiyle yüksek yanıt oranları elde edilmiş olsada birinci basamak tedavi sonrası bazı hastalarda uzun süreli progresyonsuz sağkalım sağlanamamaktadır. Relaps veya dirençli vakalarda

ise uzun süreli progresyonsuz sağkalım oranı %30-35 düzeylerinde kalmaktadır.²² İzlemler sırasında olguların %30'undan fazlasında nüks gözlenebilmektedir.

Nüks olgularda histolojik doğrulamanın önemi büyüktür. Küratif tedavi şansı olan olgularda tanı anındaki değerlendirmeler aynen yapılmalıdır.

Relaps veya refrakter olgularda otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi standart tedavidir. Yüksek doz kemoterapiye uygun hastalara 2 ya da 4 kür platin tabanlı (DHAP/ESHAP/ICE/MINE) veya gemsitabin tabanlı (GDP/GemOX) rejimler uygulanır. Rituksimab protokollere dahil edilebilir. Tam ya da kısmi yanıt elde edilen olgularda otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanır. İkinci sıra tedavi sonrası en az kısmi yanıt elde edilemeyen ya da dirençli olgularda palyatif RT ve destek tedavileri veya seçilmiş olgularda allojenik hematopoietik kök hücre nakli uygulanabilir. Bu hastalar deneysel çalışmalara da yönlendirilebilir.

2.7.4. Santral Sinir Sistemi Profilaksisi

Paranasal sinüs, üst boyun bölgesi, sert damak, göz, paravertebral kitle, kemik iliği ve testis tutulumu olan ve iki ya da daha fazla ekstranodal tutulumu olan olgularda tutulum riski nedeniyle MSS profilaksisi yapılmalıdır. Bu amaçla her bir siklusta intratekal metotreksat 12 mg ve/veya ARA-C 40-100 mg önerilmektedir.

Tablo 4.Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi

Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi			
Yeni Tanı YBBHL			
Tedavi Önerileri	Erken Evre (IPI≤1) Evre (I-II)	Erken Evre (IPI>1) Evre (I-II)	İleri Evre YBBHL Evre (III-IV)
		R-CHOP21 x 3-4 kür + TART	R-CHOP21 x 6-8 kür ± TART
	R-CHOP21 x 6-8 kür ± TART		
Relaps veya Refrakter YBBHL			
Tedavi Önerileri	<ul style="list-style-type: none">• Kurtarma tedavileri: ICE, MINE, ESHAP, DHAP, GDP, GemOx• Otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi• Seçilmiş olgularda allojeneik kök hücre nakli veya klinik çalışmalar• Yüksek doz tedavi adayı olmayanlarda palyatif Radyoterapi ve destek tedavi		

2.8. Yanıt Değerlendirmesi ve İzlem

Yanıt değerlendirmesi için genellikle 3-4 kūr kemoterapi sonrasında ve tedavinin bitiminde başlangığta anormal bulunan tūm tetkikleri tekrarlanması önerilmektedir. Yanıt değerlendirmede uluslararası ęalıřma grubunun (International Workshop Criteria) kriterleri kullanılmakta olup bu kriterler yanıt değerlendirmesinde PET/BT'nin de kullanıma girmesiyle birlikte 2007 yılında revize edilmiştir.^{1-3,20,21}

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ardından yılda bir izlem geręekleřtirilir.

2.9. Yaygın Būyūk B Hūcreli Lenfoma'da PET/BT'nin Kullanımı

¹⁸F-florodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografileri kanser gōrūntūlemelerinde devrim yaratmıřtır. Bařlangıęta sadece FDG-PET řeklinde yapılan incelemeler, sonraları lezyonların lokalizasyonlarını daha iyi belirlemek amacıyla dūřuk kontrastlı BT ile entegre edilmiřtir ve gūnūmūzde Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalı hastaların deęerlendirilmesinde yoęun bir řekilde kullanılmaktadır.²³⁻²⁵

FDG-PET radyofarmasōtik maddenin, glukoz metabolizmasına hedeflendirilerek kullanıldıęı, invazif olmayan, ūę boyutlu gōrūntūler saęlayan bir metabolik gōrūntūleme yōntemidir. Patofizyolojik temelini malin tūmōrlerde gōrūlen artmıř glukoz tūketimi oluřturur. FDG, glukozu benzer bir řekilde tūmōr hūcreleri tarafından glukoz tařıyıcıları (GLUT'lar) ile aktif transport mekanizmasıyla hūcre ięine alınır. Hūcre ięine alınan FDG, glukozu benzer řekilde fosforillenerek FDG-6-fosfat meydana gelir. FDG-6-fosfatın, glukoz-6-fosfat izomerazın substratı olmaması, hūcre ięinde tuzaklanmasına ve birikmesine yol aęar. Burada hız kısıtlayıcı basamak plazma membranından geęiřtir. ¹⁸F ile iřaretlenmiř olan FDG sistemik dolařıma verildikten yaklařık bir saat sonra tūmōr hūcreleri ięinde kararlı konsantrasyonuna ulařmaktadır. Hūcre ięine alınan ¹⁸F pozitronunun bozunması ile yayılan elektronların yaydıęı fotonlar PET tarayıcısı tarafından kaydedilerek, ōzel bir yazılım aracılıęıyla gōrūntūler edilmektedir.²³⁻²⁵

Lenfoma tanısı almış hastalarda hastalığın yaygınlığını belirlemek ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi, tedavi yaklaşımı ve prognozun belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla yaklaşık 30 yıldır lenfoma evrelemesinde temel olarak BT görüntülemeleri kullanılmaktadır. Standart dozda çekilen, kontrastlı BT'ler özellikle boyun, barsak ansları arasındaki kitle lezyonları, retroperiton bölgesi, internal iliak ve obturator istasyonlardaki lenf nodları gibi görüntülemesi zor bölgelerde etkili olsa da BT yönteminin de lenfoma görüntülemesinde problemleri olduğu rapor edilmiştir. Bu problemlerin başında BT'nin nekrotik ve fibroza uğramış rezidüel kitleyi tümör dokusundan ayıramamasından kaynaklanmaktadır. Bu rezidüel kitleler Non-Hodgkin lenfomalı hastaların 1/3'ünde Hodgkin lenfomalı hastaların 2/3'ünde görülmektedir. Ek olarak lenfoma evrelemesinin rutin bir parçası olan kemik iliği biopsilerindeki tutulumun PET ile görülebileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda da yapılmış olan çalışma sayısı azdır ve kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Literatürde FDG PET ile yapılan fonksiyonel görüntülemelerin nodal ve ektranodal lezyonları gösterme açısından sensitivitesi %92-100, spesifitesi %74-78 oranlarında rapor edilmiştir.²³⁻²⁵

PET/BT bu endikasyonlar dışında birçok klinisyen tarafından ara kontrol yanıt değerlendirmesinde, kök hücre nakli öncesinde, tedavi bitiminde, transforme lenfomanın saptanmasında ve hastaların nüks takibinde kullanılmaktadır.²³⁻²⁵ Ara kontrol PET/BT görüntülemeleri günümüzde Hodgkin lenfoma takibinde rutin bir tetkik olarak görülürken, NHL'lı henüz rutine girmemiştir.

Timik hiperplazi, dokularda glikolizin arttığı durumlar, (inflamasyon, enfeksiyon, nekroz gibi) sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklar, kahverengi yağ dokusu ve myeloid büyüme faktörlerinin kullanımı yanlış pozitif sonuçlar sebep olabilmektedir. Bu nedenle tedavi yanıtı değerlendirmelerinde son kemoterapiden en az 6-8 hafta sonra, bunun mümkün olmadığı ara kontrol tedavi yanıtı değerlendirmesinde son kemoterapiden en az 2 hafta sonra, radyoterapiden ise en az 8-12 hafta sonra yapılması önerilmektedir.²³⁻²⁵

PET/BT'de yanlış negatif sonuçlar daha çok kullanılan teknik ve cihazların rezolüsyonu ile ilişkili görünse de histolojik subtip de önem taşımaktadır. Genel olarak YBBHL, Hodgkin lenfoma, foliküler lenfoma ve mantle hücreli lenfoma türlerinde

metabolik aktivitenin gösterilmesinde problem görülmezken, indolent lenfomalar ve T hücreli lenfomalarda değişkenlikler olabildiği bilinmektedir.²³⁻²⁵

3. HASTALAR VE YÖNTEM VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya Ocak 2007- Ocak 2012 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D. Hematoloji Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Yeditepe Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D. Hematoloji Bilim Dalı'na yeni tanı Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma tanısıyla başvurmuş, tedavi öncesinde, 3-4 kür kemoterapi sonrasındaki ara kontrolde ve tedavi bitiminde PET/BT incelemesi yapılmış olan 53 YBBHL olgusu dahil edildi. Dosya kayıtlarında belirgin eksiklikler bulunan hastalar dışında tüm hastalar çalışma içinde yer aldı.

3.2. Yöntem

Prognoz ve tedavi yanıtı üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla hastaların dosyalarından tanı sırasındaki yaşları, cinsiyetleri, B semptomu olup olmadığı, Ki-67 proliferasyon indeksleri, kemik iliği biyopsisinde tutulum olup olmadığı, mediastinal kitle varlığı, bulky hastalık olup olmadığı, ektranodal tutulum varlığı, bölgeleri ve sayısı, R-IPI skorlarına bakıldı.

Tanı anında, ara kontrolde ve tedavi bitiminde bakılan LDH ve β 2mikroglobulin düzeyleri, tam kan sayımlarındaki lökosit ve lenfosit oranları, serum albumin, CRP ve sedimentasyon düzeyleri kaydedildi.

Hastaların tanı sırasındaki evrelerine de bakıldı. Tanı sırasındaki evrelemede bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan standart evreleme ve PET/BT'de saptanan evre ayrı ayrı kaydedildi. Tedavi yanıtı ve prognoz değerlendirmesi amacıyla ara kontrolde ve tedavi bitiminde yapılan PET/BT tetkikleri ve konvansiyonel (BT) yanıtları incelendi. Hastaların evrelemede Cotswold modifikasyonu yapılmış Ann Arbor evreleme sistemi, yanıt değerlendirmesinde revize edilmiş lenfoma yanıt kriterleri kullanıldı.

Hastalara verilen tedavilerin çeşidi, ara kontrolden önceki ve tedavi bitiminde verilen kür sayıları not edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Zaman-olay analizleri Kaplan-Meier metoduyla yapıldı. Progresyonsuz sağkalım süresi tanı tarihinden progresyona kadar geçen süre, toplam sağkalım süresi tanı tarihinden hastanın kaybedilmesi veya takip süresinin sonlandırıldığı Haziran 2012'ye kadar geçen süre olarak kabul edildi. Sağkalım eğrilerinin çeşitli alt gruplarda kıyası Kaplan Meier analizi sonrası Logrank testiyle yapıldı. Tanısal uyum katsayısı olarak kappa testi ve duyarlılık ve özgüllük tanısal ölçütler hesaplandı. Üç ayrı zamanda ardışık kan parametrelerinin kıyası tekrarlı ölçümler için anova testiyle kıyaslandı. Kategorik verilerin kıyasında kıkare ve fisher testleri kullanıldı. Ordinal başlıkların değerlendirilmesinde nonparametrik mann whitney testi kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi

4. BULGULAR

4.1. Hastalar

Çalışmaya Ocak 2007- Ocak 2012 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D. Hematoloji Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Yeditepe Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D. Hematoloji Bilim Dalı'na yeni tanı Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma tanısıyla başvurmuş, tedavi öncesinde, 3-4 kür kemoterapi sonrasındaki ara kontrolde ve tedavi bitiminde PET/BT incelemesi yapılmış olan 53 YBBHL olgusu dahil edildi. Dosya kayıtlarında belirgin eksiklikler bulunan hastalar dışında tüm hastalar çalışma içinde yer aldı.

Çalışmada geriye dönük olarak incelenen 53 hastanın 27'si kadın (%50,9), 26'sı erkekti (%49,1). Ortalama yaş 57.7 olup hastaların yaşları 23-82 arasında değişmekteydi. 53 hastanın 43'ünde (81,1) B semptomu vardı. 12 hastada (%22,6) bulky hastalık mevcuttu. 4 hastada (%7,5) mediastinal kitle olduğu görüldü. Hastaların Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama 75,9 olarak saptandı.

Hastaların evreleri gözden geçirildiğinde BT ile yapılan standart evrelemede 5 hastada (9,4) Evre I hastalık, 11 hastada (%20,8) Evre II hastalık, 18 hastada (%34) Evre III hastalık, 19 hastada (%35,8) Evre IV hastalık olduğu görüldü. PET/BT ile yapılan evrelemede ise 16 hastada (%30,2) Evre II hastalık, 13 hastada (24,5) Evre III hastalık, 24 hastada (%45,3) Evre IV hastalık mevcuttu.

Kemik iliği biopsileri gözden geçirildiğinde 8 hastada (%15,1) kemik iliği tutulumu vardı. BT ile yapılan standart evrelemede hastaların 6'sında (%11,4) birden fazla ektranodal bölge tutulumu mevcutken, PET/BT ile yapılan evrelemede 13 (%24,5) hastada birden fazla ektranodal bölge tutulumu mevcuttu.

Tedavi özellikleri açısından bakıldığında hastaların tamamında 3 haftalık sikluslar halinde verilen rituksimab, siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve prednizolon kombinasyon tedavisinin (R-CHOP) verildiği görüldü. Ara kontrolde yapılan PET/BT öncesinde 49 hastaya (%92,5) 4 kür, kalan 4 hastaya (%7,5) ise 3 kür R-CHOP tedavisi verilmişti. Son kontrolde yapılan PET/BT öncesinde ise 44 hastanın (%83) 6 kür, 1 hastanın (%1,9) 7 kür, 8 hastanın (%15,1) ise 8 kür tedaviyi tamamladığı

görüldü. Tedavi bitiminde çalışmaya alınan 53 hastanın 9'una tutulu alan radyoterapisi verilmişti.

Tablo 5. Değerlendirmeye alınan hastaların demografik özellikleri

Hastalar	Açıklama	n (%)
Yaş (yıl)	Ortalama (Aralık)	57,7 (23-82)
	>60 yıl	24 (%45,2)
Cinsiyet	Kadın	27(%50,9)
	Erkek	26 (%49,1)
B Semptomu	Var	43 (%81,1)
	Yok	10 (%18,9)
KI67	Ortalama	75,9
	≥80	32 (%60,3)
LDH	Yüksek	26 (%49,1)
	Normal	27 (%50,9)
β2mikroglobulin	Yüksek	43 (%81,1)
	Normal	10 (%18,9)
Bulky Hastalık	Var	12 (%22,6)
	Yok	41 (%77,4)
Kemik iliği tutulumu	Var	8 (%15,1)
	Yok	45 (%84,9)
Ekstranodal Tutulum (Konvansiyonel Evreleme)	0	27(%50,9)
	1	20 (37,7)
	>1	6 (%11,4)
Ekstranodal Tutulum (PET/BT'ye göre)	0	18 (%34)
	1	22 (%41,5)
	>1	13 (%24,5)
R-IPI	0	4 (%7,5)
	1-2	28 (%52,9)
	3-4-5	21 (%39,6)
Evre BT	Evre I	5 (%9,4)
	Evre II	11(%20,8)
	Evre III	18 (%34)
	Evre IV	19 (%35,8)
Evre PET/BT	Evre I	0 (%0)
	Evre II	16 (%30,2)
	Evre III	13 (%24,5)
	Evre IV	24 (%45,3)

4.2. Tedavi Öncesi Yapılan PET/BT'nin Etkinliği

Hastaların tedavi öncesinde BT ile yapılan klinik evrelemeleri ile PET/BT ile yapılan evrelemelerine bakıldı. BT ile yapılan evrelemede Evre I hastalık saptanan 5 hastanın tümü PET/BT'ye göre Evre II hastalık ile uyumluydu. BT ile yapılan evrelemede Evre II hastalık saptanan 11 hastanın 10'u PET/BT'ye göre Evre II hastalık iken 1 hastanın Evre III'ü yükseldiği görüldü. BT ile yapılan evrelemede Evre III hastalık saptanan 19 hastanın PET/BT'de 10'unun Evre III, 9 hastanın ise Evre IV hastalığına yükseldiği görüldü.

Tablo 6. Tedavi öncesinde yapılan PET/BT ve BT incelemelerinin sonuçları

		Hastaların BT'ye göre evreleri				Toplam	
		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV		
Hastaların PET/BT'ye göre evreleri	Evre I	N (%)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	Evre II	N (%)	5 (%9,4)	10 (%18,9)	0 (%0,0)	1 (%1,9)	16 (%30,2)
	Evre III	N (%)	0 (%0,0)	1 (%1,9)	10 (%18,9)	2 (%3,7)	13 (%24,5)
	Evre IV	N (%)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	9 (%17,0)	15 (%28,3)	24 (%45,3)
Toplam		N (%)	5 (%9,4)	11 (%20,8)	19 (%35,8)	18 (%34,0)	53 (%100,0)

Kemik iliği tutulumu bulunan 8 hastanın 6'sında PET/BT'de tutulumun görülebildiği saptandı.

Konvansiyonel bilgisayarlı tomografiler ile yapılan standart evrelemeler altın standart bir evreleme yöntemi olarak kabul edildiğinde PET/BT ile yapılan evrelemelerle kıyaslamada orta düzeyde bir korelasyon olduğu görüldü. (Kappa 0,570) Evre I-II hastalığı Evre III-IV hastalıktan ayırt edebilme açısından PET/BT'nin konvansiyonel BT ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %97,3, özgüllüğü %93,75, PKD'i %97,3, NKD'i %93,75 doğruluğu %96,23 saptandı.

4.3. Biokimyasal Parametrelerin Tedavi Etkinliği Üzerine Etkileri

Retrospektif olarak yapılan çalışmada hastaların tedavi öncesi, ara kontrol ve tedavi birimindeki LDH, β 2mikroglobulin, hemoglobin, lökosit sayısı, mutlak lenfosit sayısı, serum albumin düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeylerine bakıldı. Repeated ANOVA yöntemiyle tedavi öncesi, ara kontrol ve tedavi bitiminde bakılan bu parametrelerdeki değişimin anlamlılığı ve PFS ve OS üzerine etkileri araştırıldı.

Tablo 7. Tedavi sürecinde biokimyasal parametrelerin etkinliği

	Genel Değişim	PFS ve OS Üzerine Etki
LDH	F:2,513, p:0,091	F: 0,082, p: 0,92
β 2mikroglobulin	F: 4,353, p: 0,018	F: 0,678, p: 0,512
Hemoglobin	F: 3,997, p: 0,025	F: 0,565, p: 0,572
WBC	F 4,686, p: 0,014	F:0,506, p:0,606
Mutlak Lenfosit Sayısı	F: 8,759, p:0,001	F: 2,474, p:0,095
Albumin	F:1,554, p:0,221	F: 2,667, p:0,079
Sedimentasyon	F: 10,237, p<0,001	F:0,870, p:0,425
CRP	F:4,362, p: 0,018	F: 3,461, p: 0,039

Bu parametrelerden serum LDH, β 2mikroglobulin, hemoglobin, WBC, mutlak lenfosit sayısı, sedimentasyon ve CRP düzeylerindeki genel değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım açısından yapılan değerlendirmede sadece CRP düzeyindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

4.4. Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi

Çalışmaya alınan 53 hastada toplam olarak 6'sında (%11,3) relaps ve sonrasında ölüm olduğu görüldü. Ara kontrolde yapılan PET/BT incelemelerinde 29 hastada tam yanıt, 24 hastada parsiyel yanıt mevcuttu. Relaps ve ölümler hem tam yanıt alınan grupta hem de parsiyel yanıt alınan grupta 3 hastada görüldü.

Ara kontrolde BT ile yapılan konvansiyonel yanıt değerlendirmesinde ise 46 hastada tam yanıt, sadece 7 hastada parsiyel yanıt mevcuttu. Relaps ve ölümler her 2 yanıt grubunda da eşit olacak şekilde 3 hastada saptandı.

Tablo 8. Ara kontrol konvansiyonel yanıt ve PET/BT yanıtları

Ara kontrol PET/BT ile Yanıt Değerlendirmesi			
	(n)	Relaps ve Ölümler (n)	PFS ve OS Oranları (%)
Tam Yanıt	29	3	%89,7
Parsiyel Yanıt	24	3	%87,5
Ara kontrol Konvansiyonel (BT) Yanıt Değerlendirmesi			
	(n)	Relaps ve Ölümler (n)	PFS ve OS Oranları (%)
Tam Yanıt	46	3	%93,5
Parsiyel Yanıt	7	3	%57,1
Toplam	53	6	%88,7

Son kontrolde PET/BT ile yapılan yanıt değerlendirmesinde 43 hastada tam yanıt, 10 hastada parsiyel yanıt mevcuttu. Tam yanıt alınan 43 hastanın 4'ünde relaps veya ölüm görülürken, parsiyel yanıt alınan hasta grubunda 2 hastada relaps veya ölüm saptandı. Son kontrolde BT ile yapılan konvansiyonel yanıt değerlendirmesinde ise 52 hastada tam yanıt var iken sadece 1 hastada parsiyel yanıt olduğu görüldü. Parsiyel yanıt alınan hastada takiplerde progresyon görülürken tam yanıt alınan grupta 5 hasta progresyon olduğu saptandı.

Tablo 9. Son kontrol konvansiyonel yanıt ve PET/BT yanıtları

Son Kontrol PET/BT ile Yanıt Değerlendirmesi			
	(n)	Relaps ve Ölümler (n)	RFS ve OS Oranları
Tam Yanıt	43	4	%91,5
Parsiyel Yanıt	10	2	%66,7
Son Kontrol Konvansiyonel (BT) Yanıt Değerlendirmesi			
	(n)	Relaps ve Ölümler (n)	RFS ve OS Oranları
Tam Yanıt	52	5	%90,4
Parsiyel Yanıt	1	1	%0,0
Toplam	53	6	%88,7

4.5. Sağkalım Analizleri

Ortalama 26 aylık takip süresinde hastalarda ortalama tahmini PFS 50,4 ay (8-56 ay aralığında) olarak saptandı. Toplam sağkalım açısından yapılan değerlendirmede ortalama 26 aylık takip süresinde ortalama tahmini OS 58,2 ay (10-67 ay aralığında) olarak bulundu.

Ara kontrolde PET/BT'de tam yanıt alınan olgularda ortalama tahmini PFS 51,7 ay iken parsiyel yanıt alınan olgularda ortalama tahmini PFS 43,2 ay olarak saptandı. (p=0,4 88) Benzer şekilde ara kontrol PET/BT'de tam yanıt alınan olgularda ortalama tahmini OS 61,2 ay iken parsiyel yanıt saptanan olgularda ortalama tahmini OS 44,7 ay olarak bulundu. (p=0,493)

Ara kontrolde BT ile yapılan konvansiyonel yanıt değerlendirmesinde tam yanıt alınan olgularda ortalama tahmini PFS 63,7 ay iken parsiyel yanıt alınan olgularda ortalama tahmini PFS 30,1 ay olarak hesaplandı. (p=0,001) Benzer şekilde ara kontrol BT ile yapılan konvansiyonel yanıt değerlendirmesinde tam yanıt alınan olgularda ortalama tahmini OS 63,8 ay iken parsiyel yanıt alınan olgularda ortalama tahmini OS 37,3 ay olarak bulundu. (p=0,011)

Tedavi bitiminde yapılan PET/BT'de tam yanıt alınan olgularda ortalama tahmini PFS 62,28 ay iken parsiyel yanıt alınan olgularda ortalama tahmini PFS 22,0 ay olarak saptandı. (p=0,007) Tedavinin bitiminde yapılan PET/BT'de tam yanıt alınan olgularda ortalama tahmini OS 61,02 ay iken parsiyel yanıt alınan olgularda ortalama tahmini OS 24,0 ay olarak bulundu. (p=0,002)

Tedavi bitiminde BT ile yapılan konvansiyonel yanıt değerlendirmesinde tam yanıt alınan olgularda ortalama tahmini PFS 61,3 ay iken parsiyel yanıt alınan olgularda ortalama tahmini PFS 11,0 ay (p=<0,0001), tedavi bitiminde BT ile yapılan konvansiyonel yanıt değerlendirmesinde tam yanıt saptanan olgularda ortalama tahmini OS 61,9 ay iken, parsiyel yanıt saptananlarda ortalama tahmini OS 13,0 ay (p=<0,0001) saptandı.

Tablo 10. Yanıt Değerlendirmelerinin PFS ve OS Üzerine Etkisi

Hasta Grubu	Yanıt Durumu	PFS(ay)	OS(ay)	p değeri
Tüm Hastalar		50,4	58,2	
Ara Kontrol PET/BT Yanıtı	CR	51,7	61,2	PFS için p=0,488 OS için p=0,493
	PR	43,2	44,7	
Ara Kontrol Konvansiyonel (BT) Yanıt	CR	63,7	63,8	PFS için p=0,001 OS için p=0,011
	PR	30,1	37,3	
Son Kontrol PET/BT Yanıtı	CR	62,28	61,02	PFS için p=0,007 OS için p=0,002
	PR	22,0	24,0	
Son Kontrol Konvansiyonel (BT) Yanıt	CR	61,3	61,9	PFS için p<0,0001 OS için p<0,0001
	PR	11,0	13	

4.6. Prognostik Faktörler

Hastaların yaş, cinsiyet, B semptomu varlığı, bulky hastalık, mediastinal kitle, ektranodal hastalık mevcudiyeti ve sayısı, kemik iliği biopsilerinde hastalık tutulumu, R-IPI, Ki-67 proliferasyon indeksi, başlangıçta PET/BT'ye göre yapılan evre, başlangıçta BT ile yapılan konvansiyonel evreleme, başlangıç serum LDH, β 2mikroglobulin, hemoglobin, lökosit sayısı, mutlak lenfosit sayısı, albumin, sedimentasyon, CRP düzeyleri, başlangıç PET/BT'de saptanan maksimal metabolik aktivite (maksimal SUV değerleri), ara kontrol PET/BT yanıtı, ara kontrolde BT ile yapılan konvansiyonel yanıt değerlendirmesindeki yanıt, son kontroldeki PET/BT yanıtı ve son kontroldeki BT ile yapılan standart yanıt değerlendirmesinin dahil edildiği tek değişkenli analiz yapıldı.

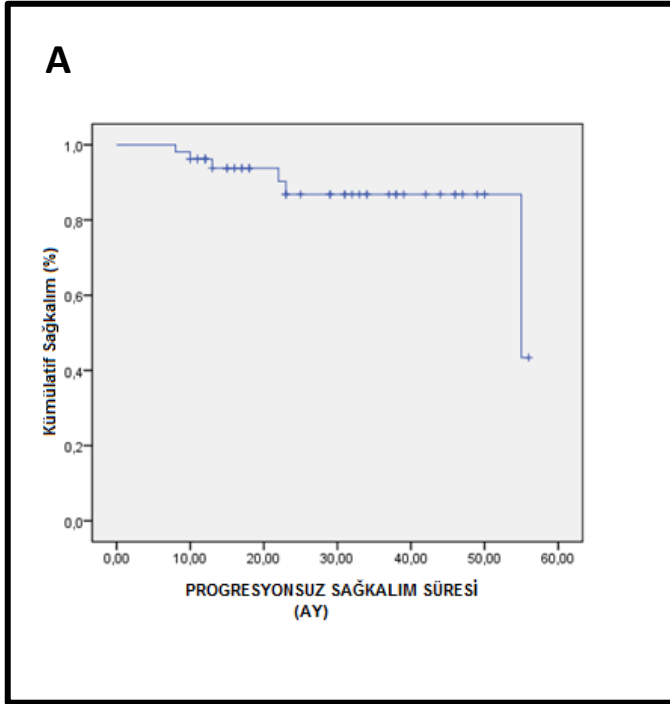
Tek değişkenli analizde PFS ve OS açısından sadece başlangıç sedimentasyon düzeyi, (p=0,046) ara kontrolde BT ile yapılan konvansiyonel yanıt değerlendirmesinde alınan yanıt (PFS için p=0,001, OS için p=0,011), son kontroldeki PET/BT yanıtı (PFS için p=0,007, OS için p=0,002) ve son kontrolde BT ile yapılan standart yanıt değerlendirilmesinin (p= <0,0001) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bunun dışında yaş, Ki-67 proliferasyon indeksi, ve R-IPI'nin yaklaşık olarak p=0,1 düzeyinde

bir istatistiksel anlamlılığa ulaşabildiği saptandı. (Yaş için p=0,07, Ki-67 için p=0,10 , R-IPI için p=0.09)

Ara kontrol PET/BT yanıtının PFS ve OS üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yaş, Ki-67 proliferasyon indeksi, R-IPI ve ara kontrol PET/BT yanıtının dahil edildiği cox regresyon analizi yapıldı. Hem PFS, hem de OS açısından yapılan analizde ara kontrol PET/BT yanıtının anlamlılık sınırında olmadığı görüldü. (PFS için p=0,9, OS için 0,8) görüldü. PFS açısından yaş, (p=0,05) Ki-67 proliferasyon indeksi, (p=0,006) ve başlangıç sedimentasyon düzeyi (p=0,018) istatistiksel olarak anlamlı bulunurken OS açısından Ki-67 proliferasyon indeksi (p=0,019) ve başlangıç sedimentasyon düzeyi (p=0,033) istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşabildiği görüldü.

Tablo 11. Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

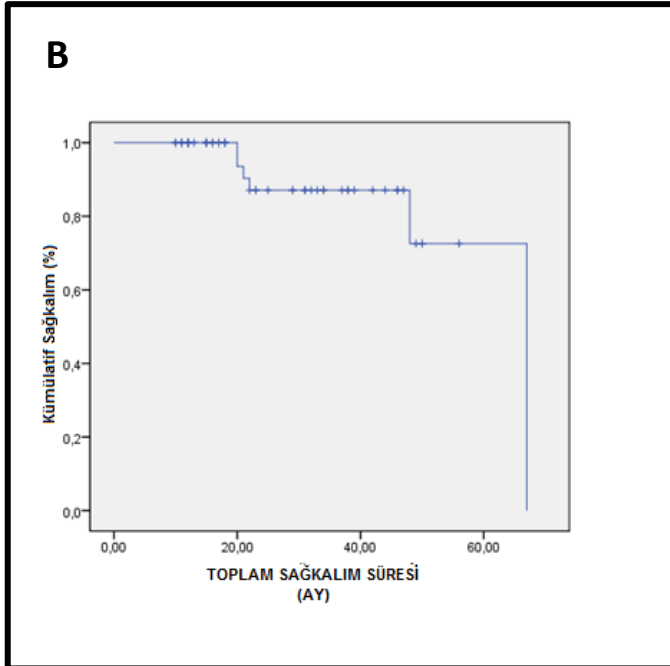
Değişken	P değeri	Değişken	P değeri
Yaş	P=0,072	LDH-1	P=0,16
Cinsiyet	P=1,0	β2mikroglobulin-11	P=0,20
B Semptomu	P=1,0	Hemoglobin-1	P=0,34
Bulky Hastalık	P=0,317	Lökosit Sayısı-1	P=0,41
Mediastinal Kitle	P=1,0	Mutlak Lenfosit Sayısı-1	P=0,51
Ekstranodal Tutulum Varlığı	P=0,655	Albumin-1	P=0,37
Ekstranodal Tutulum Sayısı	P=0,698	Sedimentasyon-1	P=0,046
Kemik İliği Tutulumu	P=0,219	CRP-1	P=0,694
R-IPI	P=0,099	Ki-67	P=0,109
Başlangıç PET/BT Maksimal Suv	P=0,457		
Başlangıç PET/BT Evre	P=0,256	Başlangıç Konvansiyonel (BT) Evre	P=0,690
Ara Kontrol PET/BT Yanıtı	P=1,0	Ara Kontrol Konvansiyonel (BT) Yanıt	P=0,025
Son Kontrol PET/BT Yanıtı	P=0,007	Son Kontrol Konvansiyonel (BT) Yanıt	P=<0,0001

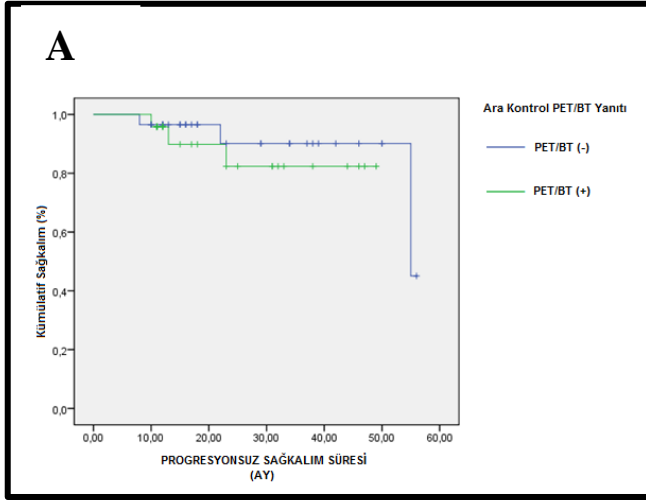


Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların

A. Tüm çalışma popülasyonundaki PFS

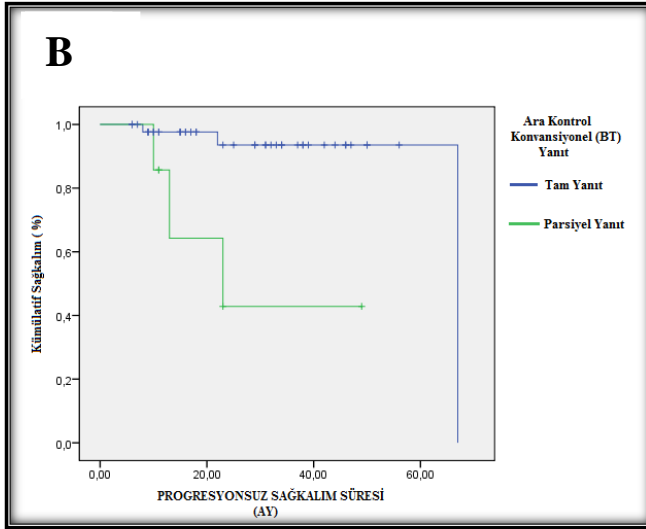
B. Tüm çalışma popülasyonundaki OS.

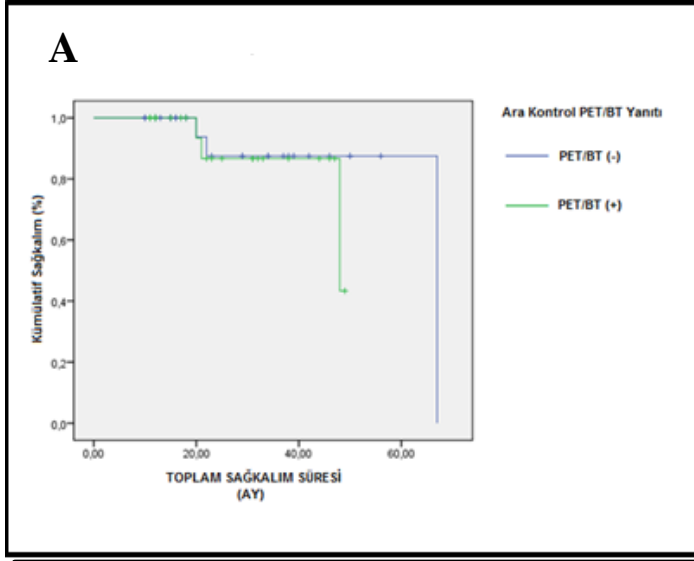




Şekil 2. Çalışmaya alınan hastaların ara kontrol PFS grafikleri

A. PET/BT yanıtlarına göre PFS
B. Konvansiyonel (BT) yanıtlarına göre PFS

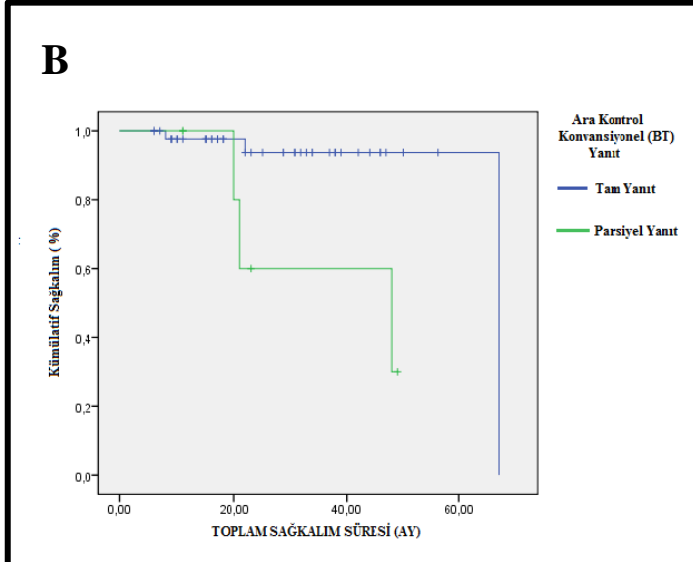




Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların ara kontrol OS grafikleri

A. PET/BT yanıtlarına göre OS

B. Konvansiyonel (BT) yanıtlarına göre OS



5. TARTIŞMA

YBBHL tedavi edilemediğinde ölümcül bir hastalıktır. Günümüzde etkin tedavi yöntemleri ile kür elde edilebilmesine rağmen tüm hasta gruplarında tam remisyon sağlayacak bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Tedavi yöntemlerinin sayılı olduğu ve tedavi başarısının aşırı ölçüde değişkenlik gösterebildiği bu hastalıkta modern tıbbın gelişimiyle birlikte daha yüksek yanıt oranlarına sahip yeni tedavi seçenekleri beklense de, mevcut tedavi seçeneklerinin optimal kullanımında hastaların risk gruplarının daha iyi belirlenmesi, tedavi yanıtının daha kesin saptanması ve hastaların takibini sağlayacak daha iyi yöntemlerin bulunması ve bunların standardizasyonu büyük önem taşımaktadır. Ancak bu şekilde YBBHL tedavisinde daha fazla hasta küre ulaşabilir.

Biz bu çalışmada yeni tanı YBBHL'lı hastalarda, 3-4 kür R-CHOP tedavisi almış hastalarda tedaviye yanıt değerlendirmesi amacıyla yapılan PET/BT incelemelerinin, diğer prognostik parametreler ile birlikte progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım üzerine etkinliğini değerlendirerek kendi verimizi oluşturmak istedik. Bunu yaparken de hastalara tedavi sürecinde yapılan biokimyasal tetkikleri, ara kontrolde ve tedavi bitiminde yapılan yanıt değerlendirme yöntemlerini ve diğer prognostik parametreleri irdeleme şansımız oldu.

Retrospektif olarak düzenlenen çalışmamızda tedavi öncesinde BT ile yapılan standart evreleme yöntemleri altın standart evrelemeler olarak kabul edildiğinde, tedavi öncesinde PET/BT ile yapılan evrelemelerin kıyaslamasına orta düzeyde bir korelasyon (Kappa 0,570) saptadık. Hastalarda tedavi değişikliğine sebep olabilecek Evre I-II hastalığı Evre III-IV hastalıktan ayırt edebilme açısından PET/BT'nin konvansiyonel (BT) evrelemeler ile karşılaştırılmasında duyarlılığının %97,3, özgüllüğünün %93,75, PKD'nin %97,3, NKD'nin %93,75 doğruluğunun %96,23 saptadık.

Ek olarak çalışma grubumuzdaki hastalarımızda tedavi sürecinde düzeyleri belirlenen, serum LDH, β 2mikroglobulin, hemoglobin, WBC, mutlak lenfosit sayısı, sedimentasyon ve CRP düzeylerindeki genel değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. Bu noktada progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım açısından

yapılan değerlendirmede ise sadece CRP düzeyindeki genel değişimin istatistiksel olarak ilişkili olabileceğini saptadık.

Literatüre bakıldığında PET/BT'nin lenfoma evrelemesinde kullanımıyla ilgili çalışmalar görölse de, daha önce bu konuda sadece YBBHL tanısı almış homojen bir hasta grubunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılmış çalışmalardan ise sadece üçünde bizim çalışma grubumuza göre daha az sayıda YBBHL hastasından oluşan altgruplarda PET/BT ile yapılan evrelemeler ile konvansiyonel evrelemeler kıyaslanabilmiştir.⁹³⁻⁹⁵ Bu çalışmalarda PET/BT ile yapılan evrelemeler konvansiyonel evrelemeler ile yüksek düzeyde konkordans göstermesi bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olmasa da (Kappa 0,570), çalışmamızda PET/BT ile yapılan evrelemelerden alınan duyarlılık, özgüllük, PKD'i, NKD'i ve doğruluk değerleri literatürle örtüşmektedir. Diğer taraftan çalışmamızda saptadığımız PET/BT ve konvansiyonel evreleme arasındaki orta düzeydeki korelasyon, hastaların farklı merkezlerden alındığı çalışmamızda, teknik nedenlerde PET/BT'lerde gördüğümüz yanlış negatif sonuçların artması ile de ilişkili olabilir. Tedavi sürecindeki genel değişimi PFS ve OS açısından anlamlı bulunan tek biokimyasal parametre olan CRP olması da hastalarımızın bir kısmında infeksiyon veya inflamasyon nedeniyle başlangıç PET/BT evrelemesinde yanlış pozitif sonuçlar almış olabileceğimiz sorusunu akla getirmektedir.

Çalışmamızda tedavi sürecinde değerlendirilen biokimyasal parametreler hem YBBHL'da kullanılan IPI'nin oluşumunda, hem de ileri evre Hodgkin lenfomada kullanılan Uluslararası Prognostik Skorun (IPS) oluşumunda kullanılmış, geniş hasta gruplarında prognostik önemi kanıtlanmış olan parametrelerdir.^{19,96} Bizim çalışmamızda bu parametrelerden LDH, β 2mikroglobulin, CRP ve sedimentasyon düzeylerindeki gerileme ile birlikte olan genel değişimin istatistiksel anlamlılığı hasta grubuna verilen tedavilerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Hasta grubumuzda relaps veya refrakter olguların oranının literatüre göre daha düşük saptanması (%11,3) bu bulgu ile açıklanabilir. Diğer taraftan WBC, mutlak lenfosit sayısında görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlılık gösterse de, hastaların tamamının rituksimab ile kombine edilmiş R-CHOP tedavisi almış hastalar olması, bu parametrelerin prognostik değeri üzerinde şüphe uyandırmaktadır. Hastalarımızda PFS ve OS açısından bakıldığında

genel değişimi anlamlı bulunan tek parametrenin CRP düzeyleri olması, CRP düzeylerinin YBBHL'da prognostik önemi olması yanında, klinikte bu hastalarda görülen enfeksiyon nedenlerinin agresif tedavisi ile sağkalım arasında bir ilişki olduğu sorusunu akla getirmektedir.

Demografik özelliklerine bakıldığında hastaların yaklaşık yarısının 60 yaşından büyük ve yüksek LDH düzeyi bulunan, %60'ında Ki-67 proliferasyon indeksi %80'in üzerinde ve %40 oranında kötü risk R-IPI özellikleri taşıyan hasta grubumuzda ara kontrol PET/BT'de PR saptanan olgularda tahmini PFS 43,2 ay saptanırken, CR saptanan olgularda tahmini PFS 51,7 ay olarak bulduk. Ara kontrol PET/BT'de PR saptanan olgularda ortalama tahmini OS 44,7 ay iken ara kontrol PET/BT'de CR saptanan olgularda ortalama tahmini OS 61,7 ay olarak saptadık. Ancak yapılan istatistiksel inceleme sonucu, yeni tanı YBBHL tanısı alıp 3-4 kür R-CHOP tedavisi sonrasında ara kontrolde yapılan PET/BT incelemelerinde alınan sonuçların PFS ve OS açısından ilişkili olmadığını düşündürmektedir. (PFS ve OS için sırasıyla $p=0,488$ ve $p=0,493$)

YBBHL'lı hastalarda prognozu belirlemek, relaps yapacak veya refrakter kalacak vakaları önceden kestirebilmesi ve bunların uygun tedavileri için çok büyük bir önem taşımaktadır. Ara kontrol PET ile erken yanıt değerlendirmesinin prognoza etkisi ilk defa araştırıldığı çalışmalarda başlangıçta ara kontrol PET/BT pozitifliğinin önemli olduğu rapor edilse de sonradan yapılan çalışmalar bu sonucu desteklememiştir.

Ara kontrolde yapılan PET/BT'nin prognostik açıdan önemli olduğunu vurgulayan çalışmalara göz atılacak olursa; Spaepen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yeni tanı agresif NHL tanısı alan 70 hastada ara kontrol PET'de pozitiflik saptanmasının PFS ($p<1\times 10^{-5}$) ve OS ($p<1\times 10^{-5}$) açısından anlamlı olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmanın çok değişkenli analizinde ara kontrol PET pozitifliğinin IPI'den daha kuvvetli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.²⁹ Benzer şekilde Lin ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ara kontrol PET yapılan hastalarda 2 yıllık EFS, PET pozitif grupta %51, PET negatif grupta %79 olarak rapor edilmiştir. ($p=0,009$)⁸⁹ Zinzani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 91 yeni YBBHL'lı hastanın 35'inde ara kontrol PET/BT'de pozitiflik saptanmış ve bunların sadece 6 (%17)'sının uzun süreli tam yanıt (CCR) elde edilebildiği bildirilmiştir. Ara kontrolde PET/BT

pozitifliği görülmesinin EFS ve OS açısından anlamlı bulunmuştur.³³ Safar ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışma 2 siklus rituksimab ve antrasiklin içerikli kemoterapi sonrası yapılan ara kontrol PET/BT sonucunda PET negatif grupta 3 yıllık PFS'nin %84, OS'nin %88 iken PET pozitif grupta 3 yıllık PFS'nin %47 ve OS'nin %62 bulunduğu söylenmektedir. (PFS ve OS için sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,002$)⁹⁰

Buna karşılık ara kontrolde yapılan PET/BT incelemelerinin prognostik öneminin gösterilmesinin mümkün olmadığı çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Pregno ve arkadaşları tarafında yapılan çalışmada ara kontrolde ve tedavi bitiminde yapılan PET/BT'ler incelenmiş ve tedavi bitiminde yapılan PET/BT bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanırken, ara kontrolde PET/BT pozitifliğinin PFS ve OS üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir.³⁸ Benzer şekilde, Cox ve arkadaşları tarafında yapılan diğer bir çalışmada ise ara kontrolde yapılan PET/BT negatifliği tedavi bitiminde alınan tam yanıt oranları ile ilişkilendirilmiş, ara kontrolde yapılan PET/BT'nin başlangıçta kemosensitif olan hastalarda geç relapsları öngörmediğini bildirmişlerdir.⁹¹

Ara kontrolde yapılan PET/BT incelemelerinin relaps yapacak olguları önceden saptayabilmek için kullanılacak bir araç olabileceği düşüncesiyle risk adaptif tedaviler verilerek yapılan çalışmalar da mevcuttur. Kasamon ve arkadaşları tarafından yapılan bir Faz 2 çalışmada ara kontrolde PET/BT negatif saptanan olguların planlanan tedavilerine devam edilirken, PET/BT pozitifliği saptanan olgulara OKİT yapılmıştır. Sonuçta 2 yıllık EFS ara PET/BT pozitif grupta %67 saptanırken, PET/BT negatif grupta %89 olarak rapor edilmesine rağmen, ara kontrolde yapılan PET/BT'deki yanıt durumu ile EFS ve OS açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.⁹² Moskowitz ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 98 yeni tanı YBBHL hastasına 4 kür R-CHOP tedavisi verildikten sonra ara kontrol PET/BT yapılmış. Ara kontrol PET/BT pozitif olan hastalara patolojik örnekleme yapıldıktan sonra 3 kür ICE tedavisi verilmiştir. Biopsi sonucu pozitif saptanan hastalara OKİT yapılırken biopsi sonucu negatif saptanan hastalar 3 kür daha ICE tedavisi verilerek konsolide edilmiştir. Sonuçta ara kontrolde PET/BT pozitif grup ile PET/BT negatif grup arasında PFS ve OS açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır.³⁴

Ek olarak YBBHL'lı hastalarda tüm risk gruplarında birinci basamak tedavide R-CHOP etkiliyken, birinci basamak başlangıç tedavisinde doz yükseltilmiş veya yüksek doz (OKİT) tedavilerin kullanımı tedavi ilişkili toksisiteler de gözönüne alındığında, PFS'i bir miktar iyileştirdiği bilinse de OS üstünlüğü saptanmamıştır.⁸⁵⁻⁸⁷

Bizim çalışmamızda ise saptanan bulgular ara kontrolde yapılan PET/BT tetkiklerinde alınan yanıtlar, PFS ve OS açısından rakamsal farklılıklar gösterse de, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememesi prognoza etkili olmadığını düşündürmüştür. (PFS ve OS için sırasıyla $p=0,488$ ve $p=0,493$) Çalışmamızda bu konuda istatistiksel anlamlılık elde edilememesi vaka sayısının az olmasıyla ilişkilendirilebilir. Ancak daha yüksek vaka sayısıyla yapılmış çalışmalarda ara kontrol PET/BT pozitifliği ile sağkalım bazılarında ilişkili iken, bazılarında ilişki kurulamamıştır. Hasta grubumuzda dikkat çeken başka bir bulgu takip süresi içinde relaps veya refrakter olguların oranının literatüre göre daha düşük olmasıdır. (%11,3) Çalışmamızda değerlendirdiğimiz biokimyasal parametrelerin genel değişiminin anlamlı bulunması, prognostik risk faktörleri nispeten yüksek olan hasta grubumuzun aynı zamanda kemosensitif bir hasta grubu olduğunu desteklemektedir. Ek olarak ara kontrolde daha az sofistike bir yöntem olan BT ile yapılan yanıt değerlendirilmesinin PFS ve OS açısından anlamlı bulunması (PFS için $p=0,001$, OS için $p=0,011$) genel olarak kemosensitif bir hasta grubunda sadece gözle görülebilir rezidü yada progresyonun ara kontrolde önem taşıdığı ile ilişkili olabileceği gibi, 26 aylık takip süresi içinde relapsların tamamını da saptayamamış olabiliriz. R-CHOP tedavisi ile birlikte 9 hastaya verilen radyoterapi de sonuçlarımızı iyileştirmiş olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarında tedavi bitiminde yanıt değerlendirme yöntemlerinin sonuçları her iki yöntemde etkili yöntemler olduğunu gösterse de (PET/BT ile PFS için $p=0,007$, BT ile konvansiyonel yanıt değerlendirmesi ile PFS için $p= <0,0001$) aradaki istatistiksel fark dikkat çekicidir.

Son olarak çalışmamızda PFS açısından yaş, ($p=0,05$) Ki-67 proliferasyon indeksi, ($p=0,006$) ve başlangıç sedimentasyon düzeyi ($p=0,018$) istatistiksel olarak anlamlı bulunurken OS açısından sadece Ki-67 proliferasyon indeksi ($p=0,019$) ve başlangıç sedimentasyon düzeyi ($p=0,033$) istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşabildiği görülmüştür. Bu bulgulardan yaş ve artmış sedimentasyon düzeyi bilinen prognostik

parametrelerden olmasına karşı, hem PFS hem de OS ile ilişkili bulunan Ki-67 proliferasyon indeksi ile yapılan çalışma sayısı azdır.^{97,98} Çalışmamızda başlangıç PET/BT'de görülen maksimal uptake değerlerinin PFS ve OS ile ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu lenfomada metabolik aktivitenin en iyi gösterilebildiği yöntemlerden biri olarak kabul edilen PET/BT'deki tutulumların tümör hücresindeki proliferasyonun hızıyla uyumlu olmadığını düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Yeni tanı YBBHL tanısı alıp 3-4 kür R-CHOP tedavisi sonrasında ara kontrolde yapılan PET/BT incelemelerinde alınan sonuçlar ile PFS ve OS açısından ilişki yoktur. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. Klasik prognostik parametreler ve BT ile yapılan yanıt değerlendirmeleri hala önemini korumaktadır. Yeni prognoz belirteçleri ve tedavi seçenekleri ile yapılacak daha geniş çalışmalar eşliğinde bu sorunun cevabının anlaşılması beklenmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012: Yaygın Büyük B Hücreli Hodgkin-Dışı Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu.
- 2- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2012
- 3- Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v172–v174, 2010
- 4- World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008
- 5- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265.
- 6- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011 Nov;105(11):1684-92. Epub 2011 Nov 01.
- 7- Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, Lipscomb J, Flowers CR. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer*. 2010.
- 8- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780.
- 9- A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *AU. Blood*. 1997;89(11):3909
- 10- Grosskreutz C, Troy K, Cuttner J. Primary splenic lymphoma: report of 10 cases using the REAL classification. *Cancer Invest*. 2002;20(5-6):749.

- 11- Paryani S, Hoppe RT, Burke JS, Sneed P, Dawley D, Cox RS, Rosenberg SA, Kaplan HS. Extranodal involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1983;1(11):682.
- 12- Reddy S, Pelletiere E, Saxena V, Hendrickson FR. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1980;46(9):1925.
- 13- Rudders RA, Ross ME, DeLellis RA. Primary extranodal lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis. *Cancer*. 1978;42(2):406.
- 14- Bunn PA Jr, Schein PS, Banks PM, DeVita VT Jr. Central nervous system complications in patients with diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma: leukemia revisited. *Blood*. 1976;47(1):3
- 15- Van Besien K, Ha CS, Murphy S et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood*. 1998;91(4):1178.
- 16- Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol*. 2004;124(2):151.
- 17- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.
- 18- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987.
- 19- Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1857-61.
- 20- Bruce D, Cheson, Sandra J. Horning, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, No 4 (April), 1999: pp 1244-1253.

- 21- Bruce D. Cheson, Beate Pfistner, Malik E. Juweid, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO* February 10, 2007 vol. 25 no. 5 579-586
- 22- Christian Gisselbrecht, Bertram Glass, Nicolas Mounier, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* 28:4184-4190. 2010.
- 23- Malik E. Juweid, Sigrid Stroobants, Otto S. Hoekstra, et al. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 25:571-578.2007
- 24- Bruce D. Cheson. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma. *J Clin Oncol* 29:1844-1854. 2011
- 25- Shingo Baba, Koichiro Abe, Takuro Isoda et al. Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma. *Ann Nucl Med* (2011) 25:701–716
- 26- Karoline Spaepen, Sigrid Stroobants, Patrick Dupont, et al. Prognostic Value of Positron Emission Tomography (PET) With Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) After First-Line Chemotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma: Is [18F]FDG-PET a Valid Alternative to Conventional Diagnostic Methods? *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 2 (January 15), 2001: pp 414-419
- 27- Martin Hutchings, Sally F. Barrington. PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma *J Nucl Med* 2009; 50:21S–30S
- 28- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2000;85(6):613-618.
- 29- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13 (9):1356-1363.
- 30- Itti E, Lin C, Dupuis J, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med*. 2009; 50(4):527-533.

- 31- Cheson BD. The case against heavy PETing. *J Clin Oncol.* 2009;27 (11):1742-1743.
- 32- Kostakoglu L, Godsmith SJ, Leonard JP, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large lymphoma and classic Hodgkin's disease. *Cancer.* 2006;107(11):2678-2687.
- 33- Zinzani PG, Gandolfi L, Broccoli A, et al. Midtreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2011;117(5):1010-1018.
- 34- Moskowitz CH, Schoeder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28 (11):1896-1903.
- 35- Horning SJ, Juweid ME, Schoeder H, et al. Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood.* 2010;115(4):775-777.
- 36- Meignan M, Itti E, Gallamini A, et al. Interim 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation-where do we stand? *Leuk Lymphoma.* 2009;50(11):1753-1756.
- 37- Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Reidinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron tomography emission scans in diffuse large B-cells lymphoma. *Blood.* 2011; 118(1):37-43.
- 38- Patrizia Pregno, Annalisa Chiappella, Marilena Bellò, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood.* 2012;119(9):2066-2073
- 39- Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009 Aug;50(8):1257-60.

- 40- Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma*. 2010 Dec;51(12):2171-80.
- 41- Michel Meignan, Andrea Gallamini, Emmanuel Itti, Sally Barrington, Corinne Haioun, and Aaron Polliack Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26–27 September 2011 and Menton 2011 consensus *Leuk Lymphoma*. 2012 Apr 23.
- 42- Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 23:38, 2004.
- 43- Goldin LR, Landgren O, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Li X, Mellemkjaer L, Olsen JH, Linet MS: Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(10):2402.
- 44- Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol*. 2009;146(1):91.
- 45- Alexander, DD; Mink, PJ; Adami, HO et al: The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature *International Journal of Cancer* 120:1-39, 2007
- 46- Lossos IS, Okada CY, Tibshirani R, Warnke R, Vose JM, Greiner TC, Levy R Molecular analysis of immunoglobulin genes in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2000;95(5):1797
- 47- Ottensmeier CH, Thompsett AR, Zhu D, Wilkins BS, Sweetenham JW, Stevenson FK Analysis of VH genes in follicular and diffuse lymphoma shows ongoing somatic mutation and multiple isotype transcripts in early disease with changes during disease progression. *Blood*. 1998;91(11):4292.
- 48- Migliazza A, Martinotti S, Chen W, Fusco C, Ye BH, Knowles DM, Offit K, Chaganti RS, Dalla-Favera R. Frequent somatic hypermutation of the 5'

- noncoding region of the BCL6 gene in B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(26):12520.
- 49- Ye BH, Lista F, Lo Coco F, Knowles DM, Offit K, Chaganti RS, Dalla-Favera R. Alterations of a zinc finger-encoding gene, BCL-6, in diffuse large-cell lymphoma. *Science*. 1993;262(5134):747.
- 50- Parekh S, Polo JM, Shaknovich R, Juszczynski P, Lev P, Ranuncolo SM, Yin Y, Klein U, Cattoretti G, Dalla Favera R, Shipp MA, Melnick A. BCL6 programs lymphoma cells for survival and differentiation through distinct biochemical mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):2067.
- 51- Phan RT, Saito M, Basso K, Niu H, Dalla-Favera R. BCL6 interacts with the transcription factor Miz-1 to suppress the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 and cell cycle arrest in germinal center B cells. *Nat Immunol*. 2005;6(10):1054.
- 52- Shen HM, Peters A, Baron B, Zhu X, Storb U. Mutation of BCL-6 gene in normal B cells by the process of somatic hypermutation of Ig genes. *Science*. 1998;280(5370):1750.
- 53- Pasqualucci L, Migliazza A, Fracchiolla N, William C, Neri A, Baldini L, Chaganti RS, Klein U, Küppers R, Rajewsky K, Dalla-Favera R. BCL-6 mutations in normal germinal center B cells: evidence of somatic hypermutation acting outside Ig loci. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(20):11816.
- 54- Capello D, Vitolo U, Pasqualucci L, Quattrone S, Migliaretti G, Fassone L, Ariatti C, Vivenza D, Gloghini A, Pastore C, Lanza C, Nomdedeu J, Botto B, Freilone R, Buonaiuto D, Zagonel V, Gallo E, Palestro G, Saglio G, Dalla-Favera R, Carbone A, Gaidano G. Distribution and pattern of BCL-6 mutations throughout the spectrum of B-cell neoplasia. *Blood*. 2000;95(2):651.
- 55- Lo Coco F, Ye BH, Lista F, Corradini P, Offit K, Knowles DM, Chaganti RS, Dalla-Favera R. Rearrangements of the BCL6 gene in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1994;83(7):1757.
- 56- Gaidano G, Lo Coco F, Ye BH, Shibata D, Levine AM, Knowles DM, Dalla-Favera R. Rearrangements of the BCL-6 gene in acquired

- immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma: association with diffuse large-cell subtype. *Blood*. 1994;84(2):397.
- 57- Koduru PR, Raju K, Vadmal V, Menezes G, Shah S, Susin M, Kolitz J, Broome JD. Correlation between mutation in P53, p53 expression, cytogenetics, histologic type, and survival in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90(10):4078.
- 58- Ichikawa A, Kinoshita T, Watanabe T, Kato H, Nagai H, Tsushita K, Saito H, Hotta T. Mutations of the p53 gene as a prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 1997;337(8):529.
- 59- Young KH, Leroy K, Møller MB, et al. Structural profiles of TP53 gene mutations predict clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma: an international collaborative study. *Blood*. 2008;112(8):3088.
- 60- Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature*. 2011;476(7360):298.
- 61- Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature*. 2011;471(7337):189.
- 62- Pasqualucci L, Neumeister P, Goossens T, Nanjangud G, Chaganti RS, Küppers R, Dalla-Favera R. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature*. 2001;412(6844):341.
- 63- Mottok A, Renné C, Seifert M, Oppermann E, Bechstein W, Hansmann ML, Küppers R, Bräuninger A. Inactivating SOCS1 mutations are caused by aberrant somatic hypermutation and restricted to a subset of B-cell lymphoma entities. *Blood*. 2009;114(20):4503.
- 64- Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1977;61(6):1023.
- 65- Moormeier JA, Williams SF, Golomb HM. The staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. 1990;17(1):43.
- 66- Swan F Jr, Velasquez WS, Tucker S, et al: A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial beta 2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 7:10, 1989.

- 67- Lossos IS, Jones CD, Warnke R, et al: Expression of a single gene, BCL-6, strongly predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 98:4, 2001.
- 68- Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, et al: Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 90:1, 1997.
- 69- Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA, et al: Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med* 350:18, 2004.
- 70- Adida C, Haioun C, Gaulard P, et al: Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 96:5, 2000.
- 71- Ansell SM, Stenson M, Habermann TM, Jelinek DF, Witzig TE: Cd4+ T-cell immune response to large B-cell non-Hodgkin's lymphoma predicts patient outcome. *J Clin Oncol* 19:3, 2001.
- 72- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E, Fisher RI. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998 Jul 2;339(1):21-6.
- 73- Tamara N. Shenkier, Nicholas Voss, Randall Fairey, Randy D. Gascoyne, Paul Hoskins, Richard Klasa, Paul Klimo, Susan E. O'Reilly, Simon Sutcliffe and Joseph M. Connors. Brief Chemotherapy and Involved-Region Irradiation for Limited-Stage Diffuse Large-Cell Lymphoma: An 18-Year Experience From the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):197-204.
- 74- Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2258-63.
- 75- Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et,al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised

- controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006 May;7(5):379-91.
- 76- Reyes F, Lepage E, Ganem G. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1197-205.
- 77- Recher C, Coiffier B, Haioun C. A Prospective Randomized Study Comparing Dose Intensive Immunochemotherapy with R-ACVBP vs Standard R-CHOP In Younger Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA) Study LNH03-2B. *Blood* 2010 116: Abstract 109
- 78- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et, al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993 Apr 8;328(14):1002-6.
- 79- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et, al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24;346(4):235-42.
- 80- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et,al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20;23(18):4117-26
- 81- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et,al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010 Sep 23;116(12):2040-5
- 82- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et,al. Randomised Intergroup Trial of First line Treatment for young Low-Risk Patients (<61 years) with Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like Regimen with or without the Anti-CD20 Antibody Rituximab - 6-Year Follow-up of the Mint Study of the Mabthera International Trial (MInT) Group. *Blood* 2010 116: Abstract 111

- 83- Sonneveld P, Van Putten W, Holte H, et al. Intensified CHOP with Rituximab for Intermediate or High-Risk Non-Hodgkin's Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial in Elderly Patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups. *Blood* 2005 106: Abstract 16
- 84- Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 1;24(19):3121-7.
- 85- Kamel S, O'Connor S, Lee N, Filshie R, Nandurkar H, Tam CS. High incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving biweekly rituximab and cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(5):797.
- 86- Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;
- 87- Stiff PJ, Unger JM, Cook J, Constine LS, et al. Randomized phase III U.S./Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP±R for eight cycles to CHOP±R for six cycles followed by autotransplant for patients with high-intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) (abstract 8001). *J Clin Oncol.* 2011;29
- 88- Glass B, Ziepert M, Reiser M, et al. High-dose therapy followed by autologous stem-cell transplantation with and without rituximab for primary treatment of high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2010;21(11):2255.
- 89- Chieh Lin, Emmanuel Itti, Corinne Haioun. Early 18F-FDG PET for Prediction of Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: SUV-Based Assessment Versus Visual Analysis. *J Nucl Med* 2007; 48:1626–1632.
- 90- Violaine Safar, Jehan Dupuis, Emmanuel Itti et al. Interim [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan in Diffuse

Large B-Cell Lymphoma Treated With Anthracycline-Based Chemotherapy Plus Rituximab. *J Clin Oncol* 30:184-190. 2011

- 91- M. Christina Cox 1, Vincenzo Ambrogi 2, Valerio Lanni et al. Use of interim [18 F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography is not justified in diffuse large B-cell lymphoma during first-line immunochemotherapy. *Leukemia & Lymphoma*, February 2012; 53(2): 263–269
- 92- Yvette L. Kasamon, Richard L. Wahl, Harvey A et al. Phase II Study of Risk-Adapted Therapy of Newly Diagnosed, Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Based on Midtreatment FDG-PET Scanning. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 242-248 (2009)
- 93- Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer*. 2001;91:889–99.
- 94- Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med*. 2002;112:262–8.
- 95- Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Limerutti G, et al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Radiol Med*. 2008;113:578–90.
- 96- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19;339(21):1506-14.
- 97- Yi Shou, Jianping Lu, Tao Chen et al. Correlation of fluorodeoxyglucose uptake and tumor-proliferating antigen Ki-67 in lymphomas. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. Vol. 8 Issue 1.
- 98- Chin-Chuan Chang, Shih-Feng Cho, Yu-Wen Chen et al. SUV on Dual-Phase FDG PET/CT Correlates With the Ki-67 proliferation Index in

Patients With Newly Diagnosed Non-Hodgkin Lymphoma. Clinical
Nuclear Medicine & Volume 37, Number 8, August 2012