

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LENFOMALI HASTALARDA KEMOSENSİTİVİTENİN
BELİRLENMESİNDE F-18 FDG PET/CT'NİN ROLÜ

Dr. Burak AKÇAY

Nükleer Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

LENFOMALI HASTALARDA KEMOSENSİTİVİTENİN
BELİRLENMESİNDE F-18 FDG PET/CT'NİN ROLÜ

Dr. Burak AKÇAY

Nükleer Tıp Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr.İlknur AK SİVRİKOZ

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Burak AKÇAY'a ait "lenfomalı hastalarda kemosenitivitenin belirlenmesinde F-18 FDG PET/CT'nin rolü" adlı çalışma jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:04.01.2012

Jüri Başkanı Doç.Dr. Emre ENTOK
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. İlknur AK SİVRİKOZ
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr.Meltem AKAY
İç hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
.....Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŐEKKÖR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. İlknur AK SİVRİKOZ ve Doç. Dr. Emre ENTOK'a; olgularımıza yardımlarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç.Dr. Meltem AKAY'a ve Prof.Dr.Zafer GÜLBAŐ'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Akçay, B. Lenfomalı hastalarda kemosenitivitenin belirlenmesinde F-18 FDG PET/BT'nin rolü. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Bu çalışmanın amacı, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma hastalarında standart kemoterapinin ilk kürü sonrasında yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesinin tedaviye yanıtı erken dönemde öngörmedeki değerini araştırmaktır. Yaşları 21 ile 80 arasında değişen (ortalama yaş 49,7 yıl), yeni tanı almış 19'u Hodgkin lenfoma (HL) ve 11'i Hodgkin dışı lenfoma (NHL) olmak üzere toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi prognostik risk skorlamaları ile riskleri belirlendi. Kemoterapi öncesi evreleme amacıyla (PET0), 1. kür kemoterapi sonrası kemosenitivitenin belirlenmesi amacıyla (PET1) ve 4. ve 6. kür kemoterapi sonrası tedaviye yanıtın belirlenmesi amacıyla (PET4 ve PET6) PET/BT çekimleri uygulandı. Artmış F-18 FDG odakları görsel ve semikantitatif analiz (SUV) ile değerlendirildi. Hastaların bazal PET0 bulguları temel olmak üzere, PET1 sonuçları, PET4 ve PET6 sonuçları ile karşılaştırıldı. PET0 ve PET1 arasındaki SUVMax % değişim oranı, cut-off değeri %52, tedaviye yanıt verecek olan hastaları %100 sensitivite ve %87 spesifisite ile öngörebilmektedir. Bir kür KT sonrası ölçülen SUVMax'ın 5 cut-off değeri ile 4 kür KT sonrası yanıtı öngörmedeki duyarlılığı ise %100, özgüllük de %91,3 saptanmıştır. Sonuç olarak, lenfoma hastalarında 1 kür KT sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT'nin, tedaviye yanıt verecek hastaların ayırt edilmesini sağlayarak tedavi planının düzenlenmesinde en etkili faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: PET/BT, FDG tutulumu, lenfoma, tedaviye yanıt.

ABSTRACT

Akçay, B. Role of FDG PET/CT in determination of the chemosensitivity of lymphoma patients. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Nuclear Medicine, Eskisehir, 2012.

The aim of this study is to investigate the value of F-18 FDG PET/CT imaging performed after the first cycle of chemotherapy in prediction of the response to the treatment in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. 30 patients with an age range of 21-80 years (mean age 49,7), of which 19 had Hodgkin's and 11 had Non-Hodgkin's lymphoma were included in this study. Patients underwent pretreatment risk assessment using prognostic risk scoring. PET/CT scans were performed; before chemotherapy for staging (PET0); after the first cycle of chemotherapy for assessment of the chemosensitivity (PET1); and after the fourth and sixth cycles of chemotherapy for assessment of the response to the treatment (PET4 and PET6). Foci of increased F-18 FDG uptake were evaluated visually and by semiquantitative analysis (SUV). Based on the baseline PET0 findings, results of the PET1 scans of the patients were compared with the results of the PET4 and PET6 scans. Percentage of PET0-PET1 SUVMax reduction, with a cut-off value of 52%, can predict the patients who would response to the treatment with a sensitivity of 100% and a specificity of 87%. Also, with a cut-off value of 5, the sensitivity and specificity of the SUVMax measured after one cycle of chemotherapy in predicting the response after four cycles of chemotherapy were calculated as 100% and 91.3%, respectively. We conclude that, a PET/CT scan performed in the early phases of the treatment of lymphoma patients can be helpful for distinguishing the patients who will not response to the treatment, and thus it is the most important factor that should be considered in planning the subsequent treatment.

Key Words: PET/CT, FDG uptake, lymphoma, response to the treatment.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	x1
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Hodgkin Lenfoma.	3
2.2.Hodgin Dışı Lenfoma.	10
2.3.Lenfomalarda Görüntüleme Yöntemleri	20
2.3. Lenfomalarda PET/CT	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
ALP	Alkalen fosfataz
BT	Bilgisayarlı tomografi
CHOP	Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin, Metilprednizolon
CR:	Tam yanıt
CVP	Siklofosamid, Vinkristin, Prednizolon
DLBCL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
EBV	Ebstein-Barr virüs
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
F-18 FDG	Flourine-18-2-flouro-2-deoxy-D-glucose
FL	Foliküler lenfoma
FLIPI	Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeksi
GLUT	Glukoz taşıyıcı transmembran protein
HCV	Hepatit C virüsü
HHV-8	Human herpes virus-8
HL	Hodgkin Lenfoma
HTVL	Human T cell lymphotropic virus
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu
IFRT	Tutulu alan radyoterapisi
IPI	Uluslararası prognostik indeks
IWC	İnternational Work-shop Classification
KLL	Kronik lenfositik lösemi
KT	Kemoterapi
LAP	Lenfadenopati
LDH	Laktat dehidrogenaz
LH	Laküner Hodgkin
LZ	Lenfositten zengin
MALT	Mukoza ile ilişkili lenfoid doku
MCL	Mantle hücreli lenfoma

MOPP	Nitrogen mustard, Vincristine, Procarbazine, Prednizone
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
MRU	Minimal rezidüel aktivite
MZL	Marjinal zon lenfoma
NHL	Hodgkin dışı Lenfoma
NLBHL	Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma
NS	Nodüler sklerozan
PD	Progresif hastalık
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PR	Kısmi yanıt
REAL	Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması
RS	Reed Steinberg
RT	Radyoterapi
SD	Stabil hastalık
SLL	Küçük lenfositik lenfoma
SUV	Standardize uptake değeri
USG	Ultrasonografi
WBC	White blood cell (beyaz küre)
WB-MRG	Tüm vücut MRG
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1.Evrelere göre tüm hastaların dağılımı.	38
4.2.HL ve NHL hastalarının evrelere göre dağılımı.	38
4.3.Bazal F-18 FDG PET/BT görüntülemesi sonrasında hastaların tutulum alanlarına göre dağılımı.	39
4.4.Hastaların PET1 ve PET4 görüntülemelerinde tedaviye yanıtlarına göre dağılımı.	40
4.5.Hastaların PET1 ve PET6 görüntülemelerinde tedaviye yanıtlarına göre dağılımı.	42
4.6.PET0, PET1, PET4 ve PET6 bulgularına göre ortalama SUVMax değişim oranları.	42
4.7.HL ve NHL hastalarının PET1’de izlenen yanıtta göre dağılımı.	44
4.8. PET0-PET1, PET0-PET4 ve PET0-PET6 ortalama SUVMax değişimleri.	45
4.9. PET1’in PET4’ü öngörmedeki değeri.	46
4.10. PET1’in PET6’yı öngörmedeki değeri.	46

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1 Hodgkin hastalığının (WHO) sınıflaması	4
2.2. Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswold modifikasyonu	8
2.3. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler	12
2.4. WHO NHL sınıflaması	13
2.5. Nonhodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi	15
2.6. Uluslararası Prognostik indeks (IPI)	19
2.7. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)	20
2.8. En sık kullanılan pozitron yayan radyonüklidler	23
2.9. FDG görüntüleme SUV değerlerini etkileyen faktörler	28
2.10. Lenfomalar için revize edilmiş yanıt kriterleri	30
2.11. Lenfomada tedaviyi yanıtın değerlendirilmesinde yanlış pozitif nedenler	31
4.1. Histolojik tiplerine göre hasta sayıları	37
4.2. Hastaların klinik, histopatolojik ve PET/BT bulguları.	43
4.3. PET4 pozitif ve negatif hastalarda PET0-PET1 SUV değişimi ve PET1 SUVMax cut-off değerleri.	44
4.4. PET6 pozitif ve negatif hastalarda PET0-PET1 SUV değişimi ve PET1 SUVMax cut-off değerleri.	45

1.GİRİŞ

Lenf düğümlerinden veya ektranodal lenfoid dokudan kaynaklanan malign neoplazmlardan olan lenfomalar Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu 2008 verilerine göre tüm maligniteler arasında yaklaşık %4'lük bir orana sahiptir. Lenfomalar Hodgkin (HL) ve Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) olarak iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bu neoplazmların tedavisinde radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu ve radyoimmünoterapi gibi bir çok farklı yöntemden faydalanılmaktadır, ancak tedavisinin temelini kemoterapi oluşturmaktadır. Standart kemoterapi rejimleri ile HL'da %80, NHL'da %50 oranında tedaviye tam yanıt elde edilebilmektedir. Seyrek görülen kanserler olmalarına rağmen, tedavi sonrası tam yanıt elde etme olasılığının yüksek olması lenfomalara olan ilgiyi arttırmaktadır.

Lenfoma hastalarının prognozunu belirleyen en önemli faktörler, hastalığın evresi, derecesi ve tedaviye yanıtıdır. Tedaviye verilen yanıtın erken dönemde ve güvenilir bir şekilde öngörülmesi, standart tedavi yöntemleri ile ve hatta yoğunluğu ve toksisitesi daha az rejimler ile kür sağlanabilecek iyi prognozlu hastaların, erken dönemde daha agresif alternatif tedavi stratejilerine geçilmesinin remisyon ve kür şansını arttıracakı kötü prognozlu hastalardan ayırt edilmesini sağlayabilir. Riske dayalı tedavi olarak bilinen bu kavram, tedavi riskini, yani tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteyi daha düşük veya eşit seviyelerde tutarak daha yüksek kür oranları elde etmenin bir yolu olarak kabul edilmektedir.

Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden olan bilgisayarlı tomografi (BT), lenfoma hastalarının evrelemesinde ve takibinde en sık kullanılan yöntemdir. BT ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kitlelerin boyutundaki azalma esas alınır. Kolay ulaşılabilir ve ucuz olmasına rağmen, tedavinin erken döneminde boyutu azalmayan kitlelerin ve tedavi sonrası rezidüel kitlelerin fibrotik doku mu yoksa aktif hastalık mı içerdiğini saptamada yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca boyutu küçülmüş fakat rezidü hastalık içeren lenf nodlarının tespitinde yalancı negatif sonuçlar verebilmektedir.

Bir glikoz analogu olan fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG), yüksek glikoz metabolizmasına sahip olan bir çok malign tümörde normal dokulara oranla daha fazla tutulmaktadır. HL ve yüksek dereceli NHL artmış F18-FDG tutulumu gösteren malign hastalıklardandır. Fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi

olan F18-FDG pozitron emisyon tomografi (PET) lenfomaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası evrelemede kullanılmaktadır. Ayrıca tedavinin erken dönemlerinde yapılan F18-FDG görüntüleme ile konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin aksine henüz tümör boyutunda değişiklik olmadan metabolik değişimler tespit edilebilmekte ve tedavi sonrası yanıt öngörülebilmektedir. Böylece tedaviye yanıt alınamayan hastalar erken dönemde tespit edilebilmekte ve daha agresif tedavi modalitelerine geçmek mümkün olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma hastalarında, standart kemoterapinin ilk kürü sonrasında yapılan PET/BT görüntülemesi ile belirlenen tedaviye yanıt ile dördüncü kür sonrasında yapılan PET/BT görüntülemesi ile belirlenen tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Bu amaçla, Kasım 2009-Mart 2011 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başvuran 19 Hodgkin lenfoma ve 11 Hodgkin dışı lenfoma hastası çalışmamıza dahil edilerek izleme alınmıştır. Bu hastalara standart birinci basamak kemoterapi tedavisi öncesi evreleme amacıyla, 1. kür kemoterapi sonrası kemosensitivitenin belirlenmesi amacıyla ve 4.ve 6. kür kemoterapi sonrası tedaviye yanıtın belirlenmesi amacıyla F18-FDG PET/BT çekimleri uygulanmıştır. 1. kür kemoterapi sonrası elde edilen yanıtlar ile 4.ve 6. kür kemoterapi sonrası elde edilen yanıtlar karşılaştırılarak tedavinin erken döneminde yapılan F18-FDG görüntülemenin tedaviye yanıtı öngörmedeki değeri araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma (HL), 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan, malign Reed Stenberg ve Hodgkin hücreleri ve uygun sellüler yapı ile karakterize lenfoid dokunun malignitesidir (1). HL tüm kanser çeşitleri arasında %1'lik gibi düşük bir orana sahip seyrek görülen bir kanser türüdür. Buna rağmen kombine tedaviler ile kür şansının %80'e varması bu hastalığa olan ilgiyi arttırmaktadır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Tüm kanserlerin %1'ini, lenfomaların ise %25-40'ını oluşturmaktadır (1). Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC) 2008 verilerine göre dünya çapında yeni vakaların sayısı 67919'dur. Bu vakaların %40,7'si kadın, %59,3'ü ise erkektir (2). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde bimodal yaş dağılımı gösterir, 10 yaşından sonra sıklığı giderek artar ve 20'li yaşlarda pik yapar, 45 yaşından sonra ise ikinci pikini yapar. Gelişmemiş ülkelerde HL'nın görülme sıklığı azalır, bu ülkelerde 15 yaşından önce görülme sıklığı artarken adölesan ve genç erişkinlerde pik daha az belirgindir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yıllık insidans erkeklerde 3,2/100000 kadınlarda 2,4/100000 iken bu oran Çin'de erkeklerde 0,2/100000, kadınlarda 0,1/100000 olarak bulunmuştur (3).

2.1.2. Etyoloji

Ebstein barr virüse (EBV) bağlı enfeksiyon hikayesi olan hastalarda HL gelişme riski 2-3 kat artış göstermektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu ve in situ hibridizasyon yöntemleri ile Hodgkin tümör örneklerinde olguların yaklaşık %50'sinde EBV genomu saptanmıştır (4). EBV genomu ve genetik materyaline ait proteinler arasında da özellikle latent membran protein 2A (LMP-2A) önemlidir. Bu proteinin hücre proliferasyonu ile ilişkili genlerde artış yapabildiği ve apoptozisi engelleyici rol oynadığı tespit edilmiştir. Yani LMP2A, EBV + Reed Stenberg (RS) hücrelerinin sağ kalımında ve yeniden programlanmasında kilit role sahiptir (5). Mikst hücreli tip HL ile EBV birlikteliği %60-70 iken nodüler sklerozan tip HL da bu oran yaklaşık %25'dir (6).

HL'lı hastaların birinci derece akrabalarında HL gelişme riskinde 3-9 kat artış olduğunun tespit edilmesi etyolojide genetik faktörlerinde rol alabileceğini düşündürmüştür (7).

2.1.3. Sınıflama Ve Histopatoloji

HL'nın karakteristik ve tanı koydurucu özelliği olan RS dev hücreleri ilk olarak Carl Stenberg ve Doroty Reed tarafından tanımlanmıştır. RS hücresi HL tanısında mutlak gereklidir ancak fenitoin kullanımı, enfeksiyöz mononükleoz ve Burkitt lenfoma gibi durumlarda da görülebildiğinden tanı için lenfosit, plazma hücresi ve eozinofillerle birlikteliği gereklidir (8).

Hodgkin lenfoma için güncel olarak kullanılan sınıflama, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasıdır. HL bu sınıflama ile klinik özellikler, morfoloji, immünofenotip, genetik özellikler ve zemin hücre içeriği gibi biyolojik özellikleri açısından farklı iki gruba ayrılır (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1 . Hodgkin hastalığının (WHO) sınıflaması

- | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma 2) Klasik Hodgkin hastalığı <ol style="list-style-type: none"> a) Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma b) Mikst hücreli klasik Hodgkin lenfoma c) Lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfoma d) Lenfositten fakir klasik Hodgkin lenfoma |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1. Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma

Nodüler lenfosit baskın HL (NLBHL), nodüler veya nodüler ve diffüz, popkorn ya da lenfositik ve/veya histiositik RS hücreleri (laküner Hodgkin hücreleri) ile karakterli polimorfik proliferasyonun oluşturduğu bir monoklonal B hücre tümörüdür (9). NLBHL ile aynı lenf nodülünde veya NLBHL tanısından daha önce ya da daha sonra alınan bir lenf nodülü biyopsisinde germinal merkezlerin progressif transformasyonu görülebilir (10). Germinal merkezlerin progressif transformasyonu, küçük "mantle cell" B lenfositlerinin hakim olarak germinal merkezin ortadan kaldırılması ile karakterli büyük genişlemiş foliküllerdir. Klasik RS hücresinden ziyade büyük çentiksiz hücreyi andıran laküner Hodgkin (LH) hücreleri, nodüller içerisinde bulunur. LH hücreleri, genellikle tek büyük nükleuslu, geniş soluk sitoplazmalı, iri hücrelerdir. Veziküler nükleusları sıklıkla katlanmalar, polipoid şekil

ya da multilobasyon gösterir ve nükleer membran incedir, bu nedenle hücreler patlamış mısıra benzetilerek “popkorn” hücre olarak da adlandırılmıştır. NLBHL’da neoplastik hücrelerin CD 20 ekspresyonu bilinmektedir (11).

Hastaların çok büyük bir kısmına evre IA döneminde tanı konmaktadır. Özellikle periferik lenf nodlarından başlar. Klinik seyir, prognoz ve yaşam süresi diğer HL tiplerinden daha iyidir.

2. Klasik Hodgkin Lenfoma

Klasik HL; reaktif küçük lenfositler, eosinofiller, nötrofiller, histiositler, plazma hücreleri, fibroblastlar ve kollajen fibrillerinden oluşan mikst bir zeminde mononükleer Hodgkin hücreleri ile multinükleer RS hücrelerini içeren bir monoklonal lenfoid neoplazidir (12). RS hücreleri HL’nın patognomonik özelliği olarak kabul edilir. Klasik diagnostik RS hücreleri büyük, geniş ve hafif bazofilik sitoplazmalı, en az iki nükleer lob ya da nükleus içeren hücrelerdir. Klasik RS hücreleri olguların %89-100’ünde CD 30, %65-90’ında CD15 pozitifdir (13). Klasik HL’da zemin lenfosit popülasyonu genellikle CD4 pozitif yardımcı T hücre fenotipindedir (14).

a) Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

Nodüler sklerozan (NS) tip HL, nodüler patern, kollajen bantlar ve laküner tip RS hücreleriyle karakterli, tanım olarak kollajen bantların en azından bir nodülü sardığı klasik HL alt tipidir. Bu alt tipin RS hücreleri, diğer klasik HL’lardakilere kıyasla daha çok sayıda (hiperlobe) ve daha küçük nükleer loblar içeren multilobe nükleus ve daha belirsiz küçük nükleoluslar ve sitoplazmik retraksiyon gösteren laküner hücrelerdir. Zemin nonneoplastik hücre popülasyonu lenfositler, histiositler, plazma hücreleri, eosinofiller ve nötrofilleri içerir (12). NS tipin çeşitli histolojik alt grupları tarif edilmiştir. Bunlardan selüler faz NS olarak adlandırılan tipte skleroz yoktur veya minimaldir.

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. Mediasten ve servikal lenf nodu tutulumu siktir. Daha çok genç bayanlarda görülür. İyi prognozlu histopatolojik alt gruplardan biridir.

b) Mikst Hücreli Hodgkin Lenfoma

Mikst hücreli tip HL, diffüz ya da bantlar oluşturan sklerozan fibrozis olmaksızın hafif nodüler, miks inflamatuvar zeminde dağılmış klasik RS hücreleriyle karakterli bir klasik HL alt tipidir. Zemin hücreleri değişken oranlarda lenfositler, eosinofiller, nötrofiller, histiositler ve plazma hücrelerini içeren mikst inflamatuvar yapıdadır. Kollagen bant ve nodül oluşumu görülmez.

Gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir. Her yaşta, özellikle orta yaşlarda görülür. Hastalar ilk başvuru esnasında genellikle ileri evrededir. Lenfositten zengin (LZ) ve NS histopatolojik tiplere göre daha kötü seyir gösterir (8).

c) Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma

LZ tip HL, sıklıkla nodüler, bazen de diffüz, küçük lenfositlerden oluşan sellüler zeminde dağılım gösteren klasik RS hücreleriyle karakterli bir klasik HL alt tipidir (8). Zeminde plazma hücreleri, nötrofiller ve eosinofiller içermeyen, az sayıda klasik ve laküner RS hücreleri ve çok sayıda reaktif lenfositlerle karakterlidir. Klasik HL'nın en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturmaktadır. Genellikle erken evrede tanı konur. Periferik lenf nodlarından başlar, mediasten tutulumu nadirdir.

Hodgkin dışı lenfomaya, özellikle de diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşme riski veya nüks gelişme riski diğer histopatolojik alt gruplardan daha fazladır. Buna rağmen 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir (8).

d) Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma

Lenfositten fakir tip HL, RS hücrelerinden zengin ve/veya nonneoplastik lenfositlerden fakir diffüz paternde bir infiltrasyonla karakterli klasik HL alt tipidir. Tanı konduğunda sıklıkla ileri evrededir, ileri yaşlarda görülür ve genellikle yaygın hastalık şeklindedir. Lenfositten fakir tip en az görülen ve prognozu en kötü olan histopatolojik tiptir (8).

2.1.4. Klinik Özellikler

HL %90 olguda ağrısız ve lastik kıvamında lenf nodu büyümesi ile ortaya çıkar. Hastalık genellikle supradiafragmatik lenf nodlarından başlar. Olguların %50-60'ında mediastinal lenf nodu tutulumu vardır. % 10-20 olguda tek başına

infradiafragmatik hastalık şeklinde başlayabilir (8). HL'da yayılım paterni genellikle boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur.

Kemik iliği tutulumu, yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır. Ender olarak kemik (genellikle osteolitik), böbrek ve akciğer parankim tutulumu da olabilir. Ancak Hodgkin lenfomada primer ektranodal hastalık çok nadirdir (1,8).

HL'da lenfadenpatiden (LAP) sonra en sık saptanan bulgu ateş olup % 25-40 olguda B semptomları saptanır. Pel ebstein tipi ateş olarak bilinen 1-2 haftalık ateşli ve ateşsiz dönemleri izleyen siklik, yüksek derecedeki ateş diagnostiktir. B semptomları yaşlı hastalar ve ileri evre hastalıkta daha sık görülmektedir. Lokal bası etkisi ve ektranodal organ tutulumuna bağlı olarak öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, hemoptizi, sırt ağrısı, kemik ağrıları ve spinal kord kompresyon semptom ve bulguları tesbit edilebilir. Ön mediastinal LAP nadiren vena kava superiora basısı nedeniyle yüzde şişme ve baş-boyun venlerinde genişleme görülebilir.

2.1.5. Tanı Ve Evreleme

HL hastalığının tanısı uygun dokudan yapılacak histopatolojik inceleme ile konulur. Tanı alan hastalarda tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesinde temel dayanak evrelemedir. Günümüzde HL evrelemede Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswold modifikasyonu kullanılmaktadır (Tablo 2.2.).

Evrelendirme işleminde hikaye ve fizik muayene dışında; tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, sedimentasyon (ESH), alkalin fosfataz (ALP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi gibi laboratuvar testleri bakılmalıdır. Ayrıca görüntüleme yöntemleri olarak direk göğüs grafisi, toraks BT, abdominopelvik BT ve PET/BT çalışmaları uygulanmalıdır. Erken evre ve B semptomları olmayan hastalar dışında kemik iliği aspirasyon biyopsisi gerekebilir. Toraks BT; pulmoner hastalık, perikardial hastalık, plevral hastalık, mediastinal adenopati ve göğüs duvarı tutulumlarının değerlendirilmesinde kullanışlı bir yöntemdir (15).

Tablo 2.2 . Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswold modifikasyonu

EVRE I: bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı tutulumu (örn: dalak, timus, Waldayer halkası)
EVRE II: diafragmanın aynı tarafında iki yada daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (mediastinal alan tek bölge olarak kabul edilir, hiler LN alanları sağ ve sol olarak ayrılır)
EVRE III: diafragmanın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu III-1: diafragma altındaki hastalık üst abdominal bölge tutulumu gösteriyorsa, splenik, çölyak veya portal lenf nodlarını içeren tutulum III-2: paraaortik, iliak veya mezenterik lenf nodlarının tutulumu. Üst abdominal bölge tutulumu olabilir veya olmayabilir.
EVRE IV: ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumu ya da tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı.

Her bir evre kendi içinde aşağıdaki işaretler kullanılarak alt gruplara ayrılır :

A: sistemik semptomların olmayışı.

B: sistemik semptomların varlığı(semptomların tek veya bir arada bulunması)

Kilo kaybı (son 6 ayda vücut ağırlığının %10'dan fazlasının kaybı)

Ateş (nedeni açıklanamayan, 38°C üzerinde)

Gece terlemesi

X: büyük tümör kitlesi (Bulky hastalık) (toraks genişliğinin 1/3'ünden büyük mediastinal kitle, 10 cm'den büyük lenf bezi).

E: sınırlı ekstralenfatik organ tutulumu.

S: dalak tutulumu.

2.1.6. Prognoz

Evre, HL'da en önemli prognostik faktördür. Prognozu belirlemek açısından HL hastaları evreye göre 3 grupta incelenir:

1. Erken evre iyi prognostik grup
2. Erken evre kötü prognostik grup
3. İleri evre hastalık (Evre III-IV)

Erken Evre Hastalıkta Kötü Prognostik (EORTC) Kriterler:

1. Mediastinal kitle-bulky hastalık
2. ESH; B semptomları yoksa > 50 mm/saat, varsa >30 mm/saat olması
3. Üçten fazla tutulu alan sayısı
4. Yaş \geq 50

Bu faktörlerden en az birinin bulunması "kötü prognostik " faktör olarak kabul edilir.

İleri Evre Hastalıkta Kötü Prognostik (IPS) Kriterler:

1. Yaş \geq 45
2. Erkek cinsiyet
3. Evre IV hastalık
4. Albumin düzeyi $<$ 4 g/dl
5. Hemoglobin düzeyi $<$ 10,5 g/dl
6. Lökositoz (WBC $>$ 15000/mm³)
7. Lenfopeni (lenfosit sayısının total lökosit sayısının %8'inden az olması veya lenfosit $<$ 600/mm³)

Bu faktörlerden 2 ya da daha fazlasının bulunması “kötü prognostik ” faktör olarak kabul edilir.

Evre I ve II hastalıkta büyük mediastinal adenopati nüks gelişme riskini belirleyen en önemli parametre olarak bildirilmektedir (16).

2.1.7. Tedavi

Hodgkin lenfoma tedavi planı açısından başlıca dört gruba ayrılmaktadır:

- A) Nodüler lenfosit baskın tip
- B) Erken evre-iyi prognostik tip
- C) Erken evre-kötü prognostik tip
- D) İleri evre hastalık

1. Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Klinik seyir, prognoz ve yaşam süresi diğer HL tiplerinden daha iyidir. Evre I ve II vakalar sadece 30 Gy tutulu alan radyoterapisi (IFRT) ile tedavi edilebilir. Tedavide IFRT veya kısa kemoterapi (KT) sonrası bekle gör politikası gibi en az toksik olan rejimler uygulanmaktadır. Evre III ve IV vakalar ise klasik HL alt tipleri gibi tedavi edilir (17). Ayrıca neoplastik hücrelerdeki CD 20 ekspresyonu nedeni ile tedavide rituximab denenmektedir.

2. Erken Evre-İyi Prognostik Tip Tedavisi

Yıllardır evre I-II iyi prognostik grupta tek başına radyoterapi (RT) standart tedavi şeklidir (18). Geniş alana RT uygulanması, uzun dönemde kardiyak yetmezlik, radyasyona bağlı pulmoner disfonksiyon ve sekonder malignite gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. İlk olarak Stanford Üniversitesi evre I ve II

hastalıkta RT yerine KT kullanılabilceğini göstermiştir. Tek başına ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) rejiminin etkinliğini test eden çalışmalarda çok iyi sonuçlar bildirilmiştir. Ancak son yapılan klinik çalışmalarda kısa süreli ABVD tedavisi ve takiben IFRT'nin erken evre hastalıkta en iyi tedavi seçeneği olduğu bildirilmektedir (19,20).

3. Erken Evre-Kötü Prognostik Tip Tedavisi

Kombine KT ve IFRT önerilir (21). ABVD rejimi 4-6 kür verilir, tedavi sonrası tam yanıt olan hastalara IFRT uygulanır.

4. İleri Evre Tedavisi

Kombine KT ve ardından IFRT önerilir.

Büyük çok merkezli bir çalışmada evre IIIA, IIIB ve IV hastalıkta 8 kür MOPP (nitrogen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon), 8 kür ABVD veya 12 kür MOPP/ABVD “alterne” tedavisi uygulanmış ve ABVD ve MOPP/ABVD “alterne” tedavisinin sonuçları MOPP rejimine göre daha iyi bulunmuştur. Aynı çalışmada, hastaliksız sağ kalım oranları ABVD ile MOPP/ABVD rejimlerinde benzer (sırasıyla, %61 vs %65) fakat MOPP rejiminde daha düşük (%50) bulunmuştur (22). Duggan ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada MOPP/ABV hibrid rejimi ile ABVD tedavisi karşılaştırılmış ve ABVD tedavisinin MOPP/ABV hibrid rejimi ile benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (23). Bu çalışmalar ışığında myelotoksisite, miyelodisplastik sendrom, lösemi, pulmoner hemoraji, fertilitte kaybı gibi yan etkiler yönünden ABVD daha iyi tolere edilebilir bir rejimdir.

2.2. Hodgkin Dışı Lenfoma

Hodgkin dışı lenfomalar (NHL); B, T ve doğal öldürücü hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir (24). NHL'lar hematolojik tümörler arasında klinik davranış, morfoloji, hücre kökeni, etyoloji ve patogenez yönünden çok heterojen bir hastalık grubunu oluşturur.

2.2.1. Epidemiyoloji

NHL'lar tüm kanserlerin %2,8'ini oluşturan ve en sık görülen hematolojik kanserlerdir. IARC 2008 verilerine göre dünya çapında yeni vakaların sayısı 356431'dir. Bu vakaların %44,0'ü kadın, %56,0'sı ise erkektir (2). Ölüm oranı artış hızı sıralamasında 2. sırada yer almaktadır. Ancak farklı ülkelerde bu oranlar 5

katına kadar değişebilir. En yüksek insidans oranları ABD ile Avrupa ve Avustralya'da gösterilmiştir. En düşük insidans oranları ise Asya ülkelerinde tespit edilmiştir. Görülme sıklığı 4. dekattan sonra keskin bir şekilde artmaktadır (25).

Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye'de NHL ile daha genç yaşta karşılaşmaktadır. Erkeklerde daha sıktır. Beş büyük merkezin verileri toplandığında 3704 hastanın %79,1'i NHL, %20,9'u HL olarak bildirilmiştir. En sık görülen histopatolojik tiplerin sırası ile diffüz büyük B hücreli lenfoma (%30,1), küçük lenfositik lenfoma (%10,4), folliküler lenfoma (%5,6) olduğu bildirilmiştir (26).

2.2.2. Etyoloji

Konjenital (primer) immün yetmezlikli hastaların hayatlarının bir döneminde malign hastalık gelişme şansı %25 iken bunların yarısı NHL'dır (27). Afrika dışındaki AIDS hastalarında NHL gelişme riski normal popülasyona göre 60-100 kat artmaktadır (28). Bunların yanı sıra organ transplantasyonu, kök hücre nakli ve otoimmün hastalıklarda kullanılan immün supresif tedavinin de NHL oluşum riskini artırdığı kanıtlanmıştır (27).

Etyolojide Sjögren hastalığı, romatoid artrit ve Çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar da gösterilmiştir. Örneğin; Sjögren hastalığında NHL gelişim riski normal popülasyona göre 40-44 kat artmıştır (29).

İnsan T hücre lenfotropik virüs (Human T Cell Lymphotropic Virus-HTLV), bağışıklık sisteminin baskılanmasına yol açan yavaş ve ilerleyici bir enfeksiyona neden olur. Tekrarlayan virüs replikasyonu, enfekte yardımcı T hücrelerinin poliklonal çoğalmasına yol açar. Sağlıklı bireylerde, viral proteinlere karşı gelişen bağışıklık bu hücrelerin çoğalmasını önler; ancak bazen enfekte bir hücre çoğalmaya devam eder ve bu hücreler lenfomaya ilerler. HTVL'nin endemik olduğu Japonya'da ve Karayipler'de, Erişkin T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma, tüm lenfoid malignitelerin %50'sini oluşturur (30). İnsan herpes virüsü 8'in (HHV-8) kaposi sarkomu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Hepatit C virüsü (HCV) E2 proteininin kronik antijenik uyarısının, poliklonal B hücre çoğalmasına yol açarak lenfoma gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Lenfoma hastalarında HCV prevalansı %13'tür (31,32).

Helicobacter pylori, kronik gastrit ve peptik ülser gelişiminde rolü olduğu bilinen bir patojendir. H. pylori'ye karşı antikor pozitifliği, mide lenfoması

gelişiminde 6 kat risk artışına neden olur (33). Lenfoproliferatif hastalığın, H. pylori eradikasyon tedavisi ile gerilediği bildirilmiştir (34). Bu durum, H. pylori enfeksiyonunun neden olduğu kronik antijenik uyarının ve inflamasyonun, lenfoma gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir. Bazı B hücreli lenfomaların EBV ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. EBV, endemik burkitt lenfomalı olguların %95'inde, endemik olmayanların ise %20'sinde tespit edilmiştir (35,36).

2.2.3. Sınıflama ve Histopatoloji

NHL'da günümüze kadar pek çok sınıflandırma sistemi kullanılmıştır (Tablo 2.3.). Şu anda kullanılan sınıflandırma sistemi WHO tarafından REAL sınıflandırmasının revize edilmesi ile oluşmuştur. REAL sınıflandırmasında lenfomaların morfolojik, immünolojik ve klinik özellikleri baz alınmıştır. 2001 yılından beri kullanılan WHO sınıflandırması ise sitolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özelliklere dayanmaktadır. Bu sınıflama lenfoid maligniteleri prekürsör B ve matür B, keza T hücrelerini de prekürsör T ve matür T olarak ikiye ayırmakta, prekürsör B ve T grubuna akut lenfoblastik lösemiye (B ve T) dahil etmektedir. NHL'da uygulanan WHO sınıflandırması tablo2.4.'te verilmiştir.

Tablo 2.3. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler

Rappaport (1956)
Lukes-Collins (1966)
Kiel (1974)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (1976)
Working Formulation for Clinical Usage (1982)
REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (2001)

Tablo 2.4. WHO NHL sınıflaması

Non-Hodgkin Lenfomaların WHO sınıflaması
<p>Prekürsör B hücreli neoplazmlar Prekürsör B lenfoblastik lösemi/lenfoma ¹</p> <p>Matür B hücreli neoplaziler Kronik lenfositik lösemi/ B hücreli küçük lenfositik lenfoma ² B hücreli prolenfositik lösemi ² Lenfoplazmositik lenfoma ² Splenik marginal zon B hücreli lenfoma ² Saçlı hücreli lösemi ² Plazma hücreli myelom/plazmositom ² Ekstranodal marginal zon B lenfoma (MALT lenfoma) ² Nodal marginal zon B lenfoma ² Folliküler lenfoma ² Mantle hücreli lenfoma ³ Diffüz Büyük B hücreli lenfoma (mediastinal büyük B hücreli lenfoma ve primer efüzyon lenfoma dahil) ¹ Burkitt lenfoma ¹</p> <p>Prekürsör T hücreli neoplazm Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma ¹</p> <p>Matür T hücreli neoplazmlar T hücreli prolenfositik lösemi ² T hücreli granuler lenfositik lösemi ¹ Agresif NK hücreli lösemi ¹ Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma ¹ (HTLV1pozitif) Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip ¹ Enteropati tip T hücreli lenfoma ¹ Hepatosplenik tip T hücreli lenfoma ¹ Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma ¹ Mycozis fungoides/sezary sendromu ² Anaplastik büyük hücreli lenfoma, primer kutanöz tip ¹ Anaplastik büyük hücreli lenfoma, primer sistemik tip ¹ Periferel T hücreli lenfoma, baska türlü sınıflandırılmayan ¹ Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma</p>
<p>¹ agresif ² indolent (yavaş seyirli) ³ indolent fakat daha hızlı seyirli</p>

Biyolojik davranışlarına göre NHL'lar; indolent ve agresif olarak değerlendirilebilir (37).

1. İndolent NHL

Batı toplumlarında indolent lenfomalar NHL'ın yaklaşık % 40'ını oluşturur. Ortalama görülme yaşı 55-60 dır. Uzun bir median sağkalım ve zamanla sağkalım oranlarında yavaş fakat devamlı bir düşüş ile karakterizedir. Genellikle ileri evrelerde

tanı alır, tedaviye yanıt verir fakat relaps siktir. İndolent lenfomaların benzersiz klinikopatolojik özellikleri, histolojik transformasyona uğrayabilmeleri ve spontan regrese olabilmeleridir (38). Histolojik transformasyon genellikle LAP ve LDH seviyelerindeki artış ile birlikte. Asemptomatik LAP indolent lenfomalı hastalarda en sık başvuru nedenidir. B semptomları hastaların yaklaşık olarak %25'inde görülür. B hücre kökenli indolent lenfomalar folliküler lenfoma, marjinal zon lenfoma, küçük lenfositik lenfoma ve lenfoplazmositik lenfomayı kapsamaktadır. T ve NK hücre kökenli indolent lenfomalar arasında ise mycosis fungoides, primer kutanöz tip anaplastik büyük hücreli lenfoma, erişkin T hücreli lösemi/lenfoma sayılabilir.

a) Marjinal zon NHL

Marjinal zon lenfomalar (MZL) sekonder lenfoid folliküllerin marjinal zonunda bulunan B lenfositlerden köken alan düşük dereceli lenfomalardır. WHO sınıflandırmasına göre marjinal zon lenfomalar; ektranodal MALT lenfoma, splenik MZL ve nodal MZL olmak üzere 3 alt gruba ayrılır. Her 3 grubun kromozomal, genetik ve immünofenotipik yönden benzerlikleri vardır.

Ektranodal MALT lenfomalar kemik iliği ve periferik lenf nodu tutulumunun çok nadir görüldüğü, uzun süre lokalize bir kitle olarak kalan, mukoza ile ilişkili lenfoid dokuyu (MALT) tutan yavaş seyirli lenfomalardır. Hastalar uzun süre yaşarlar ve tedaviye cevap oranı yüksektir. MALT lenfoma (maltoma) en sık midede görülmekle birlikte tiroid, parotis, akciğer, göz gibi birçok organda gelişebilir. Kazanılmış MALT lenfoma gelişiminin en sık sebebi *Helicobacter pylori* gastriti iken otoimmün olaylar da etyolojide rol oynayabilir. Lenfoid reaktif proliferasyonun uzadığı durumlarda patolojik klon normal lenfoid popülasyonun yerini alarak MALT lenfoma oluşur. Mide maltomaları, mide malignitelerinin % 1-7'sini oluşturur. Genelde 50 yaş üzerinde görülür, yedinci dekatta pik yapar. Yapılan çalışmalarda kadın erkek oranı 1/1,7 olarak bulunmuştur.

Splenik MZL sıklıkla periferik kan ve kemik iliği tutulumuyla seyreden ve splenomegali ile karakterize bir hastalıktır. Ektranodal tutuluş ve periferik lenf nodu tutulumu çok nadirdir. Asemptomatik olgular tedavisiz dikkatlice izlenebilir. Splenomegaliye bağlı sitopeni gelişen hastalarda splenektomi gerekebilir (39).

Nodal MZL yaygın periferik ve paraaortik lenadenopatilerle seyreden ve kemik iliği tutuluşu nedeniyle sıklıkla ileri evrede bulunan lenfomalardır. Klinik seyirleri klasik yavaş seyirli ve küratif olmayan düşük dereceli lenfomalar gibidir.

b) Folliküler NHL

Folliküler lenfoma (FL), diffüz büyük B hücreli lenfomadan (DLBCL) sonra 2. en sık NHL tipi olup en sık indolent lenfoma subtipidir. Tanı anında % 70'den fazlası ileri evre hastalıktır (40). En sık yaşamın 6. ve 7. dekatlarında görülür. Kadın ve erkekler eşit sıklıkta etkilenir. Tanı anında sıklıkla kemik iliği tutulumunu da içeren yaygın hastalıkla karakterizedir.

FL antijenik uyarıyla germinal merkezler içinde çoğalan sentrofolliküler hücrelerden kaynaklanır. Sentrofolliküler hücreler; sentrositler (çentikli, boyutları küçükten büyüğe değişen hücreler), sentroblastlar (çentiksiz büyük hücreler) ve bunların arasına yerleşmiş folliküler dendritik hücrelerin oluşturduğu bir karışımdır. İmmünotipik olarak neoplastik hücreler pan-B hücre antijenleri olan CD19, CD20, CD22 ve CD79a eksprese ederler. Sıklıkla yüzey immünoglobülinleri (Ig) pozitifdir (IgM ile birlikte ya da onuz IgD, IgG, nadiren IgA) (41). Neoplastik hücreler genel olarak antiapoptotik protein Bcl-2 eksprese ederler. Bu özellik FL ile reaktif folliküler hiperplaziyi birbirinden ayıran en önemli özelliklerdendir. En önemli sitogenetik anomali BCL-2 proteini yapım artışına yol açan t(14;18)(q32;q21) dir (42).

FL tanısı için tutulan lenf nodunun eksizyonel biyopsisi esastır. Evreleme hem hastanın prognostik özelliklerinin belirlenmesi hem de uygun başlangıç tedavisinin planlanmasını sağlar. Ann Arbor evrelendirme sistemi hastalık evresi kanıtlanmış bir genel prognostik faktördür. Son yıllarda prognozu belirlemede Folliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksinin (FLIPI) kullanılması önerilmektedir (43).

c) Lenfoplazmositik NHL

Waldenström makroglobulinemisi olarak da bilinir. Monoklonal IgM sentezleyen klonal B lenfositlerinin oluşturduğu bir kronik lenfoproliferatif hastalıktır (44). IgM artışı nedeniyle kriyoglobulinemi ve hiperviskoziteye bağlı semptomlar görülebilir. LAP ve hepatosplenomegali gelişebilir. Diğer indolent lenfomalar ile tedavileri benzerdir.

d) Kronik Lenfositik Lösemi/ B hücreli Küçük Lenfositik Lenfoma (KLL/SLL)

WHO sınıflamasında KLL ve SLL tek bir antite olarak düşünülmüştür (45). %95 olguda B hücre kökenlidir. B hücreli SLL için karakteristik immünofenotipik özellikler CD5 ve CD23 pozitifliği, FMC7 negatifliği, yüzey immünooglobulini ve CD79b'nin zayıf pozitif veya negatif olmasıdır. Fizik muayenede LAP ve hepatosplenomegali vardır. Ateş ve kilo kaybı sık görülen semptomlar arasındadır.

2 Agresif NHL

Agresif lenfomaların klinik prezentasyonu değişkendir. Hastalar çoğunlukla LAP, bazen de ektranodal tutulumla gelebilir. Hastalık hızla ilerlediği için tanı anında genel durumları daha kötü olabilir. B semptomları agresif NHL hastalarında daha sık görülür (1/3 oranında).

a) Diffüz Büyük B hücreli NHL

Diffüz büyük B hücreli lenfoma NHL'ların en geniş subtipini oluşturur. Görülme sıklığı yaklaşık yılda 2,9/100.000 civarındadır. WHO sınıflaması primer mediastinal büyük B hücreli, primer effüzyon lenfomaları ve intravasküler büyük B hücreli lenfomaları da DLBCL'lar başlığı altında toplamaktadır (46).

DLBCL'lar ortalama 60 yaş civarında görülür. Erkeklerde biraz daha sık rastlanır (E/K= 1,2). DLBCL gibi agresif lenfomaların klinik prezentasyonu değişkendir. Hastalar çoğunlukla LAP, bazen de ektranodal tutulumla gelebilir. Hastaların 1/3'ünde tanı anında B semptomları vardır. %71'i ektranodal tutulum ile başvururlar. En sık ektranodal tutulum bölgeleri gastrointestinal sistem, kemik iliği, sinüsler, tiroid ve santral sinir sistemidir. Hastalığın agresif seyrine karşın, hastaların başlangıç tedavisine yanıtı genellikle iyidir. Yapılan bir çok çalışmada, uzun süreli takiplerde, hastaların %75-80'inde tam remisyona mevcutken hastaliksız hayatta kalma oranı yaklaşık %50 olarak bildirilmektedir (47).

b) Mantle Hücreli NHL

Mantle hücreli lenfoma (MCL) tüm NHL'lar içindeki oranı farklı serilerde %2-11 arasında değişmektedir (48,49). MCL erkeklerde daha sık görülmektedir. En sık orta ve ileri yaş grubunda görülür, 50 yaşın altında oldukça seyrek (49). MCL olguları tipik olarak kliniğe, çok sayıda ancak bulky olmayan (2-5 cm) LAP ile

başvururlar. Olguların yarıya yakınında konstitüsyonel semptomlar bulunur, bunlar arasında en sık görülen kilo kaybıdır, gece terlemesi daha seyrek. Splenomegali sık görülür (50). Gastrointestinal sistem ve kemik iliği tutulumu oldukça sıktır.

c) Burkitt Lenfoma

Genellikle ilk 2 dekat içerisinde görülen bu alt tip tüm lenfomaların %2'sini oluşturur (51). Oldukça agresif seyirlidir. Endemik, sporadik, immün yetmezlik ilişkili olmak üzere 3 klinik varyantı vardır. Endemik tip; Afrika'da daha sık görülen, çene ve yüz kemiklerinin tutulumu ile seyreden ve EBV enfeksiyonu ile ilişkili olan varyanttır. Sporadik tip ise daha sık batı ülkelerinde görülür, ileoçekal tutulum ile karakterizedir ve vakaların %30-50'si EBV ile ilişkilidir. İmmün yetmezlik ilişkili olan tip ise HIV ile enfekte kişilerde görülen, nodal tutulum ile seyreden ve EBV ile ilişkisi değişken olan tiptir.

2.2.4. Tanı ve Evreleme

Lenfoma hastalığının taranmasında şu an için etkili bir yöntem bulunmamaktadır. Günümüzde LAP ve hastalıkla ilgili diğer semptomların varlığında tanıdan şüphelenilir. Kesin tanı ise lenf nodundan veya ektranodal alandan biyopsi alınarak histopatolojik inceleme ile konulur (38). NHL'da tanı için dikkatli bir hikaye alınması ve fiziksel muayene, uygun laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve uygun biyopsilerle histopatolojik inceleme gerekmektedir.

Ann Arbor evreleme sistemi HL için geliştirilmiş olsada NHL evrelemesinin de temelini oluşturur (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Nonhodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi

EVRE I: bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, Waldayer halkası) (I) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IE)
EVRE II: diafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (II) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu ve diafragmanın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
EVRE III: diafragmanın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS), sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE). III-1: diafragma altındaki hastalık üst abdominal bölge tutulumu gösteriyorsa, splenik, çölyak veya portal lenf nodlarını içeren tutulum III-2: paraaortik, iliak veya mezenterik lenf nodlarının tutulumu. Üst abdominal bölge tutulumu olabilir veya olmayabilir.
EVRE IV: ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumu ya da tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı.

Her bir evre kendi içinde aşağıdaki işaretler kullanılarak alt gruplara ayrılır :

A: sistemik semptomların olmayışı.

B: sistemik semptomların varlığı (semptomların tek veya bir arada bulunması)

Kilo kaybı (son 6 ayda vücut ağırlığının %10'dan fazlasının kaybı)

Ateş (nedeni açıklanamayan, 38°C üzerinde)

Gece terlemesi

X: büyük tümör kitlesi (Bulky hastalık) (toraks genişliğinin 1/3'ünden büyük mediastinal kitle, 10 cm'den büyük lenf bezi)

E: sınırlı ekstralenfatik organ tutulumu.

2.2.5. Klinik Özellikler

Genellikle NHL'lı hastalar daha çok servikal ve supraklavikular alanlarda olmak üzere ağrısız LAP ile başvurmaktadır. Ancak immün durum ve coğrafi farklılıklara bağlı olarak değişmekle birlikte hastaların %40'ında ilk başvuru esnasında ekstranodal hastalık tespit edilmektedir (38). Sistemik semptomlar hastaların %25'inden azında görülür ve genellikle ileri evre hastalıklarda oluşur. Belirgin sitopeni yaygın kemik iliği tutulumu veya immünolojik nedenlere bağlı olmadıkça nadirdir. Hepatosplenomegali SLL ve splenik MZL'yı kapsayan ileri evre indolent B hücreli lenfomalarda yaygın olarak görülmektedir. T hücreli lenfoblastik lenfoma ve DLBCL mediastende büyük kitleler oluşturarak superior vena kava sendromuna yol açabilir (52).

Mide başta olmak üzere gastrointestinal sistem en sık ektranodal tutulum alanı olup NHL'lı hastaların %10-15'inde görülmektedir (53). Cilt, santral sinir sistemi ve kemik iliği diğer sıkça görülen ektranodal tutulum alanlarıdır. Santral sinir sistemi etkilenmelerinde baş ağrısı, konfüzyon, letarji, disfazi, hemiparezi, kranyal sinir paralizileri ve daha az sıklıkta lökoensefalopati gibi nörolojik semptom ve bulgular izlenebilir (54). Kemik iliği tutulumu ektranodal NHL'ın %3-5'ini oluşturur ve daha çok uzun kemikler etkilenmektedir (55).

2.2.6. Prognoz

NHL hastalarında yüksek veya düşük risk gruplarını tanımlamak, tedavi yaklaşımını belirlemek açısından önemlidir. NHL hastalarında, tedaviye yanıt oranlarına ve sağkalıma etki eden çok sayıda faktör olduğu bilinmektedir. Ann Arbor evreleme sisteminin bazı NHL alttipleri için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ve tedavi sonuçlarını öngörmeye yetersiz kalması nedeniyle, agresif lenfomalar için 1993'te; hastanın yaşı, performans durumu, hastalığın evresi, tutulum olan ektranodal bölge sayısı, LDH düzeyleri kullanılarak belirlenen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (56). IPI tablo 2.6.'da belirtilmiştir.

FL'ların büyük çoğunluğunun ileri evrede ve ileri yaşta olması nedeni ile IPI kullanılarak yapılan risk ayırımı yetersizdir. Bu nedenle IPI'den farklı olarak; performans durumu yerine hemoglobin değerinin, ektranodal bölgeler yerine nodal bölge sayısının kullanıldığı FLIPI skorlaması geliştirilmiştir (43). FLIPI tablo2.7.'de belirtilmiştir.

Tablo 2.6. Uluslararası Prognostik indeks (IPI)

Prognostik faktörler		Risk kategorisi	Prognostik faktör
Yaş	>60	Düşük	0-1
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (evre III-IV)	Düşük orta	2
Performans durumu	ECOG 2-4	Yüksek orta	3
Serum LDH düzeyi	>1xNormal	Yüksek	4-5
Ektranodal tutulum	>1		

Tablo 2.7. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)

Prognostik faktörler		Risk kategorisi	Prognostik faktör
Yaş	>60	Düşük	0-1
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (evre III-IV)	Orta	2
Hemoglobin düzeyi	< 12 mg/dl	Yüksek	>2
Serum LDH düzeyi	>1xNormal		
Ekstranodal tutulum	>1		

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. İndolent NHL tedavisi

Tümör yükü düşük ve asemptomatik olan yeni tanı almış indolent lenfomalarda, “izle ve bekle” kabul görmüş yaklaşımdır. İzlem sırasında, hastada yakınmaların ortaya çıkması halinde tedavi verilmesi önerilmektedir (57). Önerilen kimyasal tedaviler; klorambucil, CVP (siklofosfamid, vincristin, prednisolon), fludarabin veya antrasiklin içeren tedavilerdir. Bütün bu tedavilerin, yan etkileri farklı olmasına rağmen, genel sağkalım süresine etkileri benzerdir (57,58). Tedaviye interferon eklenmesinin yanıt oranlarını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (59). B hücrelerinin CD20 antijenine karşı geliştirilmiş kimerik bir antikör olan Rituximab; relaps olan ve tedaviye dirençli CD20(+) B hücreli indolent lenfomalarda tek ajan olarak veya diğer tedaviler ile birlikte kullanıldığında etkili bulunmuştur (58,59).

2.2.7.2. Agresif NHL tedavisi

Agresif lenfomalarda yaygın olarak kullanılan tedavi şekli rituksimab eklenerek ya da eklenmeden CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, metilprednizolon) tedavisidir. Erken evre lokalize agresif lenfomalarda, RT ile sistemik KT birlikte kullanılmaktadır. Agresif lenfomalarda, yüksek riskli hasta grubunda, hem başlangıç tedavisine tam yanıt alındıktan sonra birincil tedavi olarak; hem de kimyasal tedaviye duyarlı fakat relaps olmuş hastalarda, olog hematopoetik kök hücre destekli yüksek doz KT uygulanması daha uzun sağkalım süresi ile ilişkilidir (60).

2.3. Lenfomalarda Görüntüleme Yöntemleri

Lenfomada uygun tedavi seçiminin belirlenmesi için öncelikle hastalığın anatomik yayılımının (evreleme) doğru bir şekilde tespit edilmesi gerekmektedir. Evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nükslerin saptanması için bir çok görüntüleme yönteminden faydalanılmaktadır.

2.3.1. Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri

Lenfoma değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem Bilgisayarlı Tomografi (BT)'dir. İyotlu kontrast madde kullanımı ve iyonizan radyasyona maruz kalma gibi dezavantajlarının yanında hızlı görüntü elde edilmesi, yüksek kalitede uzaysal rezolüsyonu, akciğer parankimini çok iyi değerlendirmesi, yaygın olarak ulaşılabilirliği ve nispeten ucuz olması gibi faktörler nedeniyle Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'ye kıyasla daha sıklıkla tercih edilir (61,62). BT akciğer parankimi, plevra ve göğüs duvarı tutulumunun değerlendirilmesinde seçilecek yöntemdir(63). BT'nin ektranodal hastalığı belirlemede, özellikle karaciğer ve dalağı değerlendirmede duyarlılığı düşüktür. Yapılan bir çalışmada dalak tutulumunu değerlendirmede BT'nin duyarlılığı %37 olarak bulunmuştur(64). BT ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kitlelerin boyutundaki azalma esas alınır. Ama boyut küçülse de birçok hastada rezidüel hastalık devam eder (62). Ayrıca tedavi sonrası tümöral dokuda metabolik değişim anatomik değişimden çok daha önce meydana gelmektedir. Tedavi öncesine göre boyutu değişmemiş bir lezyonda aktif hastalık bulunmayabilir. Lenfoma hastalarının tedavisi ve takibinin uzun soluklu olması evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, yeniden evreleme amacıyla belirli aralıklarla hastalığın görüntülenmesini gerektirmektedir. Hastaların değerlendirilmesi için tüm vücut BT görüntülemesi (boyun, toraks, abdomen ve pelvis) yapılmalıdır. Bu alanlar için uygulanacak BT görüntülemenin her biri hastaya 20-25 mSv doz vermektedir (65,66).

MRG özellikle boyun bölgesinde olmak üzere lenf nodu değerlendirilmesinde BT'den daha üstün olsa da göğüs ve batin lenf nodlarında solunum artefaktları sorun oluşturabilmektedir (67). BT beyin ve iskelet sisteminin tutulumunun değerlendirilmesinde de kullanılabilir ancak MRG, yumuşak doku kontrast çözümlene gücü en yüksek olan anatomik görüntüleme yöntemi olması nedeni ile bu alanların değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. Ek olarak MRG'nin kemik

iliği tutulumunun değerlendirilmesinde değerli olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (68,69,70). Son zamanlarda MRG'de görüntüleme süresinin kısalması nedeniyle sadece santral sinir sistemi veya kemik iliği tutulumunun görüntülenmesinde değil lenf nodları ve parankimal organlarda dahil olmak üzere tüm vücudun görüntülenmesinde de BT kadar diagnostik olduğu kabul edilmektedir (71,72,73,74). Tüm vücut MRG (WB-MRG) görüntüleme toplam 15 dakika sürmektedir (75). WB-MRG lenfoma evrelemesinde umut vaad eden bir tekniktir (75,76,77,78). Görüntüleme yapılacak hastalarda pacemaker, metalik implant, klostrofobi gibi durumların mevcudiyetinde MR görüntülemenin uygulanamaması dezavantajlarındandır.

Ultrasonografi (USG) servikal, aksiller ve inguinal bölgeler gibi yüzeysel alanlar ile abdominal bölgenin değerlendirilmesi ve biopsi klavuzluğu amacıyla kullanılır. Ancak görüntülemeyi yapan hekimler arasında uyumluluk olmaması ve abdominal görüntüleme sırasında gaz ve abdominal yağlanma dercesinin sonuçlar üzerinde belirgin değişikliklere neden olmasından dolayı, bu bölgede USG'nin tanısal değeri düşüktür (79).

2.3.2 PET/BT

Pozitron Emisyon Tomografi (PET), insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel nitelikli gamma ışınlarını saptayarak, vücut içindeki dağılımlarını belirleyen ve bunu üç farklı uzaysal düzlemde (transaksiyel, koronal ve sagittal) kesitsel görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir. PET yönteminin en önemli özelliği ve radyolojik tomografi tekniklerinden farkı, yapısal (anatomik) detaydan çok, fonksiyonel/metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik olmasıdır. PET yönteminin uzaysal görüntü rezolüsyonu radyolojik tomografi yöntemlerine göre daha düşüktür. Ancak henüz yapısal değişikliklerin oluşmadığı erken dönemlerdeki fonksiyonel/metabolik değişiklikleri saptayabildiği için erken tanı potansiyeli taşır.

İnsan uygulamalarında kullanılan başlıca radyonüklidler Flor (F)-18, Karbon (C)-11, Nitrojen (N)-13 ve Oksijen (O)-15'tir. PET bu pozitron yayıcı radyonüklid ajanların canlı doku içerisindeki biyolojik dağılımlarını nicel olarak ölçer. Kararsız halde bulunan bu radyonüklidler doku içerisinde kararlı hale gelebilmek için çekirdeklerinden pozitif (+) yüklü olan bir pozitron fırlatırlar. Oluşan pozitron kısa

bir mesafe kat eder ve enerjisi yakın çevresindeki atomların uyarılması ve iyonize edilmesine harcanır. Pozitron hemen hemen tüm enerjisini kaybettiğinde yakınındaki bir elektronla etkileşir ve sonuçta birbirine 180° açıyla zıt hareket eden 511 keV sabit enerjide iki gama ışını ortaya çıkarır. PET’de görüntülemenin temel prensibi oluşan bu iki gama ışınının dedektörler aracılığıyla eş zamanlı olarak tespit edilmesidir (80). Son yıllarda PET cihazlarına atenüasyon düzeltme ve lezyonların anatomik tespitine yardımcı olmak amacıyla BT dedektörleri entegre edilmiştir. Böylece PET/BT görüntüleme ile lezyonun hem anatomik lokalizasyonu hem de fonksiyonel durumu tespit edilebilmektedir.

1. Radyonüklidler

PET görüntülemede kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri 1,3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fizik yarı ömür ($t_{1/2}$) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET görüntülemede en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri ve elde edilme yöntemleri Tablo 2.8.’de özetlenmiştir.

Diğer radyonüklidlere göre uzun fiziksel yarı ömüre sahip olan Flor-18 üretim merkezinden siklotron ünitesi olmayan klinik ve araştırma kuruluşlarına nakledilmesinin kolay olmasından dolayı onkolojik PET görüntülemesinde en çok kullanılan ajan olma özelliğine sahiptir. F-18, % 97 oranında pozitron yayılımıyla bozunur, kalan %3’ü ise elektron yakalamadır. Karbon bileşikleriyle çok kuvvetli kovalen bağlar yapar ve çok çeşitli organik moleküllere girebilir. Deoksiglukozda olduğu gibi bir hidroksil grubu ile veya bir hidrojen atomuyla yer değiştirebilir (81). Rutinde en sık F-18 ile işaretli glukoz bileşikleri (FDG) kullanılmaktadır.

Tablo 2.8. En sık kullanılan pozitron yayan radyonüklidler

Radyonüklid	Fizik Yarı-ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15	2.07	Siklotron
Azot-13	9.96	Siklotron
Karbon-11	20.4	Siklotron
Galyum-68	68.3	Jeneratör
Flor-18	109.7	Siklotron
Rubidyum-82	1.25	Jeneratör

2. F18-FDG tutulum mekanizması

Normal hücrelerin malign transformasyonu sonucu bir çok moleküler ve fonksiyonel değişimler meydana gelir. DNA sentezi, protein sentezi, amino asit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir (82). Tüm bu değişimler PET ajanları ile tümör görüntüleme için birer potansiyel hedef oluşturmaktadır. Kan akımı, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımı PET ile ölçülebilen ve en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak, rutin klinik uygulamalarda da en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla F-18 ile işaretli FDG bileşiği kullanılmaktadır. Klinik PET için en çok kullanılan ajan olan F-18 FDG ilk olarak beyin glukoz metabolizmasını incelemek için kullanılmıştır (83). Zaman içinde yapılan başarılı çalışmalar sonucu F-18 FDG görüntüleme kanser görüntülemesi için vazgeçilmez bir teknik haline gelmiştir.

FDG'nin malign hücrelerdeki birikimi, artmış hipoksi sonucu artmış glikoliz, glukoz taşıyıcılarının (GLUT-1 ve GLUT-3) over-ekspresyonu ve glikolizde belirgin rol oynayan heksokinaz enzim düzeylerinde artışın kombinasyonu sonucu oluşur. Bir glukoz analogu olan FDG hücre içerisine glukoz taşıyıcıları tarafından alınır. Hücre içerisine giren FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolizma yollarına giremeyerek hücre içerisinde birikir. Glukoz-6 fosfatı metabolize eden enzimler FDG-6-P'ı substrat olarak kullanamazlar. Bu yüzden FDG-6-P glikojen sentezinde, heksozmonofosfat ve glikolitik yolda kullanılamaz (84). Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücre enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre kalmasını sağlar (82). Sonuçta normal dokulara göre yüksek FDG barındıran bu hücrelerden PET görüntüleme ile yüksek sayımlar elde edilecektir. Ancak glukoz metabolizmasındaki artış sadece tümör hücrelerine özgü değildir. Sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon, apse, iyileşmekte olan cerrahi yaralar gibi pek çok inflamatuvar lezyonda da artmış FDG tutulumu izlenir. Bu durum inflamatuvar hücrelerdeki artmış glikoliz hızıyla ilişkilidir.

FDG dokularda tutulum için glukozla yarışır bu yüzden plazma glukoz seviyeleri yüksek olan hastalarda tümörde FDG tutulumu azalacaktır. FDG

uptake'inin glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 150-200 mg/dL altında glisemi düzeyi gereklidir. Miyokardiyal aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla tespiti için ise 12 saat açlık önerilmektedir.

3. Normal Tüm Vücut FDG Biyodağılım Alanları ve Varyasyonlar

Vücuttaki normal FDG dağılımının ve bazı fizyolojik koşullarda olabilecek varyasyonların iyi bilinmesi doğru bir yorumlama için gereklidir.

FDG'nin i.v. enjeksiyonundan sonra 1. ve 2. saatler arasında alınan tüm vücut PET görüntülerinde en belirgin tutulum gösteren bölgeler beyin, kalp ve üriner sistemdir. Enerji kaynağı olarak sadece glukozu kullanabilen beyin, vücudun diğer bölgelerine oranla daha yüksek FDG tutulumu gösterir. Benzer şekilde tokluk durumlarında myokarda yüksek FDG tutulumu gösterir. Myokard açlık durumlarında ise enerji kaynağı olarak yağ asitlerini kullanmaya başlar ve FDG tutulumu azalır. FDG üriner sistem aracılığı ile atıldığından dolayı iyi hidrasyon sağlanamaz, diüretik ve mesane kataterizasyonu yapılmaz ise mesane ve üst üriner sistemde artmış tutulum görülecektir.

Tonsiller dokuda orta derecede simetrik aktivite görülmesi yaygındır. Parotis ve submandibular tükrük bezleri düşük miktarda simetrik bir tutulum gösterir. Mediastendeki büyük damarlara ait kan havuzu aktivitesi akciğerlerdeki çok düşük aktiviteye kıyasla fark edilebilecek düzeydedir.

İstirahatte iskelet kası enerji sağlamak için oksidatif yağ asidi metabolizmasını kullanır. İskelet kasının enerji ihtiyacı arttıkça kasa sağlanan oksijendeki göreceli azalma ve dokunun oksidatif kapasitesine bağlı olmak üzere glikoliz major enerji kaynağı haline gelir. Dolayısıyla, FDG' nin tutulum fazında aktif kontraksiyon gösteren kaslarda artmış tutulum görülecektir. Bu nedenle, hastalara FDG enjeksiyonundan bir gün önceden itibaren yoğun egzersizden kaçınması ve FDG enjeksiyonundan sonra da yarı yatar pozisyonda oturması önerilir. İnsülin, kaslarda FDG tutulumunu arttıracığından FDG enjeksiyonundan önce veya hemen sonra verilmesi durumunda kaslarda yaygın FDG tutulumu oluşacaktır. FDG tutulum fazı sırasında konuşmak, dilde ve larinks kaslarında aktivite tutulumunun artmasına yol açar. Önceden yapılan cerrahi veya unilateral rekürren sinir felci

olmadıkça larinks kaslarındaki tutulum daima simetrikdir ve normal olarak değerlendirilir.

Genç erişkinlerde ve çocuklarda timusta FDG uptake'i görülebilir. Bu genellikle karakteristik olarak "ters V" şeklindedir ve bu nedenle genellikle anterior mediasten tümörleri ile karışmaz. KT sonrasında timusun boyutlarında ve FDG tutulumunda artış olur (84,85).

Kemik iliğinde normalde kabaca karaciğere benzer yoğunlukta, orta derecede bir tutulum görülür. Kemik iliği dağılımını etkileyen herhangi bir olay kemik iliğindeki FDG tutulumunu değiştirecektir. RT sonrası, kemik iliği FDG tutulumu zemin aktivitesi seviyesine kadar azalır ve hatta vertebra cisimleri hiç görünmez hale gelebilir. Hematopoetik stimulan ajan tedavisi uygulanan hastalarda kemik iliğinde diffüz artmış bir tutulum görülür.

Bebeklik çağında çok yoğun miktarda bulunan kahverengi yağ dokusu yaş ilerledikçe azalır. Kahverengi yağ dokusu soğuk maruziyeti, yemek yeme veya artmış sempatik aktiviteye cevap olarak yağ asidi oksidasyonundan ATP elde edilmesi yerine glikolitik mekanizmaları kullanarak direk ısı oluşumunu sağlar. Bu durum, daha çok genç hastalar, kadınlar, ince yapılı kişilerde ve soğuk kış aylarında kahverengi yağ dokusu bulunan boyun, supraklavikular bölge, aksillar bölge, torakal bölgenin paravertebral alanları, mediasten ve perinefritik alanlarda artmış FDG tutulumuna neden olmaktadır. Oluşan bu görünüm PET/BT'nin BT görüntüleri ile kolayca tanınabilir.

Özofagusun tümü boyunca genellikle düşük miktarda aktivite tutulumu olur. Özefajit durumlarında ise kısmen yoğun, fuziform ve yaygın FDG tutulumu ortaya çıkar ve bu görünüm lenfatik pleksusa yayılmış bir özofagus kanserinden ayırt edilemez. Gastroözofagial bileşim yerinde genellikle küçük, fokal bir FDG aktivitesi görülür. Bu görünüm muhtemelen alt özofagus sfinkteri ile ilişkilidir ve ilgili bölgenin BT görüntülerinde anormal kalınlaşma ve kitle olmadıkça malignite ile ilişkili olarak değerlendirilmemelidir.

Barsaklardaki FDG tutulumu barsak duvarında olur ve bu tutulum aktif düz kas, metabolik olarak aktif mukoza, barsak duvarındaki lenfoid doku, yutulan sekresyonlar veya kolonik mikrobik aktivitelerin çeşitli dercelerde katkısı ile ortaya çıkar. Kolondaki FDG tutulumu tipik olarak segmental veya devamlılık gösteren bir

yapıdadır. İnflamatuvar barsak hastalıkları diffüz veya segmental FDG tutulumuna yol açabilir.

Glukozun aksine FDG böbrek tubulus hücreleri tarafından rezorbe edilemez ve bu nedenle idrara geçen FDG intrarenal toplayıcı sistem, üreterler ve mesanede yoğun şekilde görülür. Hem hidrasyonun sağlanması hem de diüretik uygulaması intrarenal sistem ve üreterlerden aktivitenin temizlenmesini kolaylaştırır. Premenapozal bir kadında ovulatuvar ve menstruel fazlardaki uterus endometriumu artmış FDG tutulumu gösterir. Testislerde normal olarak orta yoğunlukta simetrik FDG tutulumu gözlenir.

4. Yorumlama

Onkolojik, kardiyak ve beyin FDG PET görüntülemeye nitel analiz, PET görüntü yorumlanmasında esastır. Nitel görüntüleme yorumlayıcıya bağlıdır. Yorumlayıcılar pozitiflik ve negatiflik için farklı eşik değerler kullanabilirler. Her ne kadar bir çok çalışmada hem tanı hem de tedavi yanıtı değerlendirilmesinde, tekrarlanabilirliğinin iyi olduğu gösterilse de bununla ilgili veriler sınırlıdır (86,87). Ayrıca görüntünün nicel analizinin yapılması istenilen bir durumdur.

Günümüz PET uygulamalarında nicel değerlendirmeler için sayısal bir değer olan standardize uptake değeri (SUV) kullanılmaktadır. SUV parametresi FDG uptake derecesinin yarı nicel ölçütüdür. SUV, PET görüntülerindeki ilgi alanından (ROI) elde edilen doku aktivite konsantrasyonunun hastaya enjekte edilen radyoaktivite dozuna bölümünün kalibrasyon faktörleri (hasta ağırlığı, vücut yüzey alanı veya yağsız vücut kitlesi) ile çarpımıyla belirlenir (88).

$$SUV = (C ROI / A) \times WT$$

C ROI : İlgi alanındaki (ROI) dokuda düzeltilmiş radyoaktivite konsantrasyonu [μ Ci/g (Bq/g)]

A : Enjekte edilen radyoaktivite dozu [μ Ci (Bq)]

WT : Hasta ağırlığı

Genelde malign dokularda glukoz metabolizması artar ve buna bağlı olarak FDG tutulumu da zemin aktiviteye oranla artmaktadır. Bu nedenle ne kadar fazla tutulum olursa daha fazla malignite lehine değerlendirilmektedir. SUV bu nedenle faydalıdır ve bazı durumlarda benign-malign lezyonları ayırt etmek mümkün olmaktadır. Örneğin akciğerde SUV değeri 2,5'un üzerinde olan lezyonların malign olma olasılığı SUV değeri düşük olanlara göre daha yüksektir. SUV değeri tedaviye

yanıtın değerlendirilmesinde daha da faydalı olmaktadır. Bazal görüntülemeye oranla değişen SUV değerleri anlamlı olarak değerlendirilebilir. Buna rağmen FDG görüntülemesinde SUV değerlerini etkileyen faktörler bulunmaktadır (Tablo 2.9.). Bu faktörlere dikkat edilerek yapılan PET görüntülemelerinde SUV değeri nitel değerlendirmeye göre daha değerlidir.

Tablo 2.9. FDG görüntülemesinde SUVMax değerlerini etkileyen faktörler

Faktör	Etki
Radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra çekime kadar geçen süre	uzun olanlarda daha yüksek SUV değerleri hesaplanır
ROI büyüklüğü	küçük ROI'de yüksek SUV değerleri izlenir
PET görüntünün piksel boyutu	yüksek piksel görüntüleri yüksek maksimum SUV değerleri verir
PET görüntünün rekonstrüksiyon sonrası çözünürlüğü	küçük ROI'lerde yüksek rezolüsyon yüksek SUV değerleri verir
Vücut kitle indeksi	obez hastalarda zayıflara oranla daha fazla tümör ve normal SUV değeri izlenir.
Serum glukoz düzeyi	açlıkta yüksek glukoz düzeyi tümör FDG tutulumunu azaltır
Radyofarmasötüğün enjeksiyon kalitesi	ekstravaze olan dozlar SUV değerinde düşmeye neden olur

2.4. Lenfomalarda PET/BT

2.4.1. Evreleme

F-18 FDG PET, lenfomalı hastaların hem başlangıç evrelemelerinde hem de takiplerinde yerleşmiş bir tanı algoritmasıdır. Başlangıç evrelemesinde FDG-PET bulguları genellikle morfolojik görüntüleme bulgularıyla tutarlılık gösterir ve dahası FDG-PET hastaların yaklaşık %30'unda ek hastalık bölgelerini de belirleyebilir. FDG-PET'in rapor edilen duyarlılığı %86 ila %100 arasında değişirken, en yüksek duyarlılık %94-96 ile hilus ve mediastenden elde edilir.

PET/BT ile diğer konvansiyonel yöntemleri (BT, Ga67 sintigrafisi) karşılaştıran çalışmalarda PET'in daha güvenilir bir teknik olduğu gösterilmiştir (89). FDG PET'i BT ile karşılaştıran tüm çalışmalarda lenfoma evrelemesinde FDG PET'in %10-20 daha doğru olduğu ve %10-20 olguda tedaviyi değiştirdiği gösterilmiştir (90). Hutchings ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 1 cm altındaki lenf nodlarının BT'nin aksine PET/BT ile doğru bir şekilde değerlendirildiği

gösterilmiştir (91). Benzer şekilde PET dalaktaki hastalığın tespitinde de BT'ye göre belirgin üstündür. Bunun yanı sıra ektranodal hastalığın saptanmasında da PET/BT'nin tek başına BT'ye üstünlüğü gösterilmiştir. Moog ve ark. tarafından 81 lenfomalı hastada PET/BT sonuçları değerlendirilmiş, BT'de saptanmayan 24 ektranodal bölgede hastalık tespit edilmiştir (92).

FDG PET/BT ile NHL evrelemesinde yaşanan sıkıntılar %10'un altında kemik iliği infiltrasyonu olan diffüz kemik iliği tutulumu (93) ve bazı indolent lenfomalardaki FDG tutulumunun düşük olmasıdır (94). Lenfomada FDG tutulumu histolojik tipe bağlı olarak değişebilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada FDG PET'in duyarlılığı foliküler lenfomada çok iyi iken (yaklaşık %95), mantle hücreli lenfomada orta (%74), B hücreli küçük lenfositik lenfomada düşüktür (yaklaşık %50) (95). Jerusalem ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada FDG PET, foliküler histolojili 24 hastada konvansiyonel evrelemeye göre %40 daha fazla anormal lenf nodu tespit ederken, 11 küçük lenfositik lenfoma hastasında BT ile kıyaslandığında anormal lenf nodu bölgelerinin %58'den daha azını belirleyebilmiştir.

FDG PET'in düşük dereceli mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfomasında kullanımının sınırlı olduğunu gösteren küçük hasta gruplarında yapılan çalışmalar mevcuttur (96).

2.4.2. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

HL ve agresif NHL tedavisindeki amaç tam yanıt (CR) elde etmektir ki bu kür için gereklidir. Tedavi sonrasında tam yanıt elde edilemeyen hastalara değişik kurtarma tedavi rejimleri uygulanabilir. Dolayısıyla, planlanan tedavinin bitiminden sonra remisyonun doğru şekilde değerlendirilmesi, tam yanıt gösteren hastalarda tedaviye bağlı toksisiteyi ve uzun dönem morbiditeyi önlemek ve tam yanıt göstermeyen hastaların tespit edilip gerekli tedavi rejimlerinin uygulanmasına olanak sağlar.

Günümüzde lenfoma için IWC (İnternatinal Work-shop Classification) yanıt kriterleri kullanılmaktadır(97). Kısa süre öncesine kadar BT ve MRG gibi anatomik görüntüleme yöntemlerini kapsayan bu kriterlere son zamanlarda PET/BT dahil edilmiştir (Tablo 2.10.). PET/BT'nin dahil edilmesinin nedeni tedavi sonrası anatomik olarak tespit edilebilen kitlelerin sadece %20'sinde rezidüel canlı malign

hücrelerin bulunmasıdır ki PET/BT ile nekrotik veya fibrotik doku ile rezidüel malign dokuların ayrımı yüksek doğrulukta yapılabilmektedir (98). Hemen hemen tüm çalışmalarda lenfomada tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET/BT BT'ye göre daha üstün bulunmuştur.

Tablo 2.10. Lenfomalar için revize edilmiş yanıt kriterleri

Yanıt	Tanım	Nodal kitleler	Dalak, Karaciğer	Kemik iliği
TY	Hastalığa ait tüm bulgular kaybolmuş	Tedavi öncesi FDG-tutan lenfoma ya da PET pozitif: PET negatif herhangi boyutta kitleler Tedavi öncesi değişken FDG-tutan ya da PET negatif: BT'de normal boyuta ulaşmış	Palpe edilmiyor- Kitleler kaybolmuş	Tekrarlayan biopsilerde infiltrasyon kaybolmuş
KY	Ölçülebilir hastalıkta küçülme ve yeni bölge olmaması	En geniş ve dominant badete varan kitlede \geq %50 azalma Tedavi öncesi FDG-tutan lenfoma ya da PET pozitif: bir ya da daha fazla PET pozitif kitle. Tedavi öncesi değişken FDG-tutan lenfoma ya da PET negatif: BT'de boyut azalması	Nodüllerin toplam çaplarında ya da bir nodülün en büyük çapında \geq %50 azalma Dalak/ karaciğer boyutunda artış yok	Tedavi öncesi pozitifse ilişkisiz, hücre tipi belirlenmeli
SH	CR/PR ya da PD'e ulaşamamak	Tedavi öncesi FDG-tutan lenfoma ya da PET pozitif: önceki bölgelerde PET pozitifliği devam ediyor, yeni bölge yok Tedavi öncesi değişken FDG-tutan ya da PET negatif: BT'de boyut değişimi yok		
Relaps ya da PH	Yeni lezyon ya da önceki lezyonlarda \geq 50% artış	Yeni lezyon(lar) \geq 1,5 cm, Birde fazla nodda \geq %50 artış, Önceki kısa çapı >1cm olan nodlarda \geq %50 artış FDG-tutan lenfomada PET pozitif yeni lezyonlar veya PET pozitifliği	Önceki nodüllerin toplamında ya da tek bir nodülde $>$ %50 artış	Yeni ya da tekrarlayan tutulum

PET/BT ile lenfomada tedaviye yanıtı değerlendirirken karşılaşılan yanlış pozitif nedenler tablo 2.11.'de gösterilmiştir. Yanlış pozitif sonuçları önlemek için PET görüntüleme KT bitiminden 1 ay, RT bitiminden en az 3 ay sonra yapılmalıdır (99).

Tablo 2.11. Lenfomada tedaviyi yanıtın değerlendirilmesinde yanlış pozitif nedenler

Tiroid adenomu
Rebound timik hiperplazi
Toksoplazmozis
Tüberküloz
Pnömoni
Radyoterapiye bağlı pnömoni
İnflamatuvar akciğer hastalığı
Plevral inflamasyon
Histiositik reaksiyon
Benign folliküler lenf nodu hiperplazisi
Nonspesifik lenfadenit
Granülomatöz lenfadenit
Sarkoidoz ve sarkoid benzeri reaksiyon
Epiteloid hücre granülomu
Eozinofilik granülom
Eritema nodozum
Tedavi öncesi lenfoma infiltrasyonu olan bölgede kırık
Fistül
Granülasyon dokusu
Canlı olmayan skar dokusu
Talk granülomu

2.4.3. Erken Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Agresif NHL hastaların %30-40'ı ilk standart KT ile şifa için bir ön koşul olan tam yanıt gösteremezler. Bunun yanı sıra HL hastalarının ise %80'den fazlasında tam yanıt elde edilebilmektedir. Birinci basamak tedavi ile kür elde edilemeyen hastaların erken saptanması tedavi için önemlidir. PET/BT ile erken tedaviye yanıtın değerlendirilmesinin, tedaviye yanıt vermeyen ve alternatif ikinci basamak tedavi verilecek lenfoma hastalarının belirlenmesinde önemli bir role sahip olabileceği yakın zamanda yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir.

Erken tedavi cevabını değerlendirme PET'in kullanıldığı 20 malign lenfomalı (agresif NHL:17, HL: 3) hastayı içeren bir çalışmada tedavi öncesi ve 1-2 siklus KT sonrası hastalar PET ile değerlendirilmiş, 20 hastanın 16'sında 1-2 siklus sonrası PET pozitifliği olup bunların 10'unda KT'ye rağmen progresif hastalık saptanmıştır, 6 hastada tedavi sonrası PET negatifleşmiştir. Dört hastada 1-2 siklus sonrası PET negatifleşmiş, 2'si tam remisyonda kalmasına rağmen 2'si nüks etmiştir. Sonuçta 24 aylık klinik gidişi tahmin etmede 1-2 siklus sonrası PET'in sensitivitesi %87,5,

spesifitesi %50 bulunmuştur. Tedaviye yanıt veren hastalarda SUV değerlerinde yanıt vermeyenlere göre daha fazla düşüş olmuştur (100).

F18-FDG PET'in prognostik önemini gösteren geniş çaplı prospektif bir çalışma Mikhaeel ve ark. tarafından 121 agresif NHL'lı (%52,1 DLBCL, %9,9 mediastinal büyük B hücreli lenfoma, %16 sınıflandırılmayan yüksek dereceli B hücreli lenfoma, %10,7 yüksek dereceli T hücreli lenfoma, %4,1 posttransplantasyon lenfoproliferatif hastalık, %3,3 MCL, %3,3 Burkitt lenfoma) hastada yapılmıştır. Tedavi öncesi, 2-3 siklus sonrası PET çekilmiş, hastalar PET negatif, Minimal Rezidüel Aktivite (MRU) ve PET pozitif hastalar olarak gruplandırılmıştır. MRU, daha önce tutulum olan alanlarda, inflamasyon ile küçük volümlü viable tümör arasında ayırım yapılamayan düşük dereceli tutulum olarak tanımlanmıştır. Median 24.4 ay izlenen hastalara 2-3 siklus sonrası PET çekilmiş, 50 hastada PET negatif, 52 hastada PET pozitif, 19 hastada MRU saptanmıştır. 49 hastada progresif hastalık gözlenmiş, bu 49 hastanın 37'si PET pozitif, 7'si MRU, 5'i PET negatif olan hastalardan oluştuğu saptanmıştır. Evre, yaş, B semptomları, ektranodal hastalık, bulky hastalık ve erken PET sonuçlarını içeren çoklu değişkenli analiz sonucunda erken PET'in progresyonsuz ve toplam sağkalım için bağımsız bir belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır (101).

2.4.4. Yeniden Evreleme

HL ve NHL olgularında tam remisyon sağlama başlıca hedeftir. Ancak, BT veya MRG gibi konvansiyonel yöntemler ile yapılan görüntüleme, tüm HL olgularının yaklaşık %64'ünde ve tüm NHL olgularının %30-60'ında, tekrar evreleme sırasında anormallikler göstermektedir (102). Rezidüel kitleler daha sıklıkla tanı sırasında büyük tümöral kitlesi olan agresif NHL hastalarında ve NS histolojik subtipi olan HL hastalarında görülür (103). Konvansiyonel anatomik görüntüleme, benign fibröz dokuyu ve inflamatuvar süreci veya mevcut malign hastalığı ayırt edemez. Tedavi tamamlandığında rezidüel kitlelerin en fazla %20'si histopatolojik olarak maligndir ve sonunda nüks oluşur (104,105).

Yakın zamanda yapılan birçok çalışma F-18 FDG PET'in yeniden evrelemedeki değerini göstermektedir. Jerusalem ve ark. toplam 752 hastada yapılmış 17 çalışmayı derlemişler ve bu çalışmalarda toplamda PET'in doğruluğu %88-91 olarak bulunmuştur (102). PET'in pozitif öngörü değeri, NHL'da (%100)

HL'ya (%74) göre daha iyidir ve negatif öngörü değeri ise HL'da (%93) NHL'ya (%83) göre daha iyidir. HL'daki nispeten düşük pozitif öngörü değeri, Mikhael ve ark. nın belirttiği gibi muhtemelen HL'daki enflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığına ve NHL'daki yüksek nüks hızına bağlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Kasım 2009 – Mart 2011 tarihleri arasında yeni lenfoma tanısı almış 30 hasta (18 erkek, 12 kadın; yaş aralığı 21-80 yıl, ortalama: 49,67±14,87) çalışmaya dahil edildi. Çalışma, 06.07.2010 tarih ve 2010/108 sayı ile Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı aldı. Aktif enfeksiyon ya da granümatöz hastalığı olan hastalar ile sekonder bir malignitesi olan hastalar dışlandı. Hastaların hepsi yeni tanı almış olup hiç birisi kemoterapi almamış idi. Tüm hastalar klinik muayene, tam kan sayımı, Sedimentasyon, LDH, Albümin gibi biyokimyasal tetkikler ile gereğinde kemik iliği biyopsisi ve radyolojik tetkikler gibi konvansiyonel yöntemler ile değerlendirildi.

Tedavi öncesinde tüm hastalara Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda F-18 FDG PET/BT ile bazal (PET0) tüm vücut görüntüleme yapıldı. Kemosensivitenin belirlenmesi amacıyla ilk kür KT (PET1) ve tedaviye yanıtın belirlenmesi amacıyla da 4. kür KT (PET4) ve 6. kür KT (PET6) sonrası PET/BT görüntülemeleri tekrar edildi. Tüm hastalara PET/BT yöntemi hakkında bilgi verildi ve onamları alındı.

Tüm hastalar bazal PET/BT bulgularına göre Ann Arbor evreleme sistemi kullanılarak evrelendirildi. Evre I ve II olan hastalar erken evre; Evre III ve IV olan hastalar ise ileri evre olarak ikiye ayrıldı. HL tanılı hastalar, erken evre hastalıkta EORTC kriterlerine; ileri evre hastalıkta ise IPS kriterlerine göre “iyi prognozlu” ve “kötü prognozlu” olarak sınıflandırıldı. NHL tanılı hastalar ise IPI ve FLIPI kriterlerine göre “düşük”, “düşük-orta”, “orta-yüksek” ve “yüksek” olarak risk skorlaması yapıldı. Düşük ve düşük-orta grup “düşük riskli”, orta-yüksek ve yüksek grup ise “yüksek riskli” olarak kategorize edildi.

Tedavi

Hastalar, ESOGÜ Hematoloji Bilim Dalı'nda departmental protokole göre tedavi edildi. HL hastalarına ABVD, NHL hastalarına ise rituksimab içeren veya içermeyen CHOP kemoterapi protokolü uygulandı. Dördüncü kür sonrası, ex olan 3 hasta dışında tüm hastalara tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapıldı.

F-18 FDG PET/CT görüntüleme

Hasta hazırlığı

Hastalar F-18 FDG iv. uygulamasından önce en az 4 saat aç bırakıldı. F-18 FDG'nin (Monrol, Ankara, Türkiye) enjeksiyon dozu hasta ağırlığına bağlı olarak 350-450 MBq arasında (ortalama 370 MBq) belirlendi. Tüm hastaların kan glukoz düzeyleri FDG enjeksiyonu öncesi ölçüldü. Hastalar yaklaşık bir saatlik FDG uptake fazı boyunca dinlendirildi. FDG enjeksiyonunu takiben üriner sistemde aktivite birikimini engellemek amacıyla tüm hastalara diüretik (furosemid, 20 mg iv.) ve sıvı (500-1000 ml oral) verildi.

PET/BT görüntüleme protokolü

Tüm hastalara, yüksek çözünürlüklü 3D-LSO PET tarayıcı ve 6 kesitli multislice BT'den oluşan Hi-Rez Biograph 6 (Siemens Medical Solutions, Biograph 6, IL, Chicago, USA) PET/BT sistemi kullanılarak görüntüleme yapıldı. Emisyon verileri, kafa tabanından uyluk üst kesime kadar 6-8 yatak pozisyonunda oluşturuldu. PET veri toplama zamanı her yatak pozisyonu için 3 dakika, vücut kitle indeksi (VKİ) 25 üzerinde olan hastalar için ise 4 dakika olarak ayarlandı. BT, 120 kV pik voltajda ve 50 mAs tüp akımı ile uygulandı. Hastalar sırtüstü pozisyonda yatarken enjeksiyon alanına bağlı artefakt oluşumunu engellemek amacıyla kollar yukarı kaldırıldı.

PET/BT görüntü analizi

PET görüntüleri iteratif algoritim (OSEM, 2 iterasyon, 8 subset) ile rekonstrükte edildi. Rekonstrükte PET/BT ve füzyon imajları kullanılarak bir software yardımı ile (e-soft/VSIM, Siemens Medical Solutions) aksiyel, koronal ve sagittal planlarda kesitler elde edildi. MİP (maksimum intensite projeksiyon) ve füzyon PET/BT imajları görsel ve semikantitatif olarak değerlendirildi.

Tüm görüntüler iki deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Lezyonların görsel değerlendirilmesinde, fizyolojik FDG uptake alanları dışındaki en az bir lenfatik odakta mevcut aktivite, mediasten kan havuzu aktivitesinden daha yoğun ise veya ektranodal bir organda kendi fizyolojik geri plan (background) aktivitesinin üzerinde ise pozitif olarak kabul edildi. Tedavi sonrası görüntüler, bazal görüntülerdeki lezyon-lezyon olarak karşılaştırıldı, bazal görüntülerde pozitif lezyon

saptanan alanda FDG tutulumunun olmaması negatif olarak değerlendirildi. Daha önce tutulum olan alanlarda, tedavi sonrası görüntülerde inflamasyon ile küçük volümlü viable tümör arasında ayırım yapılamayan düşük dereceli tutulumlar (SUV max 2.0-3.5) Hutchings tanımlamasına göre (106) Minimal Rezidüel Uptake (MRU) olarak değerlendirildi.

Semikantitatif değerlendirmede ise SUV Max değerleri kullanıldı. SUV Max değeri ilgi alanı (ROI) tekniğine göre ölçüldü ve standart formüllere göre hesaplandı. SUV Max değerleri, tüm pozitif lezyonlar arasında en yüksek FDG tutulumu olan lezyondan ölçüldü. PET0 ile PET1, PET0 ile PET4 ve PET0 ile PET6 arasındaki SUV Max değişim oranları aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{SUV Max değışimi (\%)} = 100 \times \frac{\text{PET0 SUV Max} - \text{PET1/PET4/PET6 SUV Max}}{\text{PET0 SUV Max}}$$

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 19.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans, oran, ortalama, korelasyon ve standart sapma değerleri kullanıldı. Bazal PET bulgularının 1, 4 ve 6. KT sonrası PET/BT bulgularına göre lezyonların metabolik aktivitelerindeki değişimleri saptanarak, 1 kür KT sonrası PET bulgularının 4/6. kür KT sonrası yanıtı öngörebilme kapasitesi ROC analizi ile değerlendirildi. 1, 4 ve 6. kür KT sonrası PET/BT bulgularının korelasyonu ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. P değeri 0,05 (%95 CI ile) değerin altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

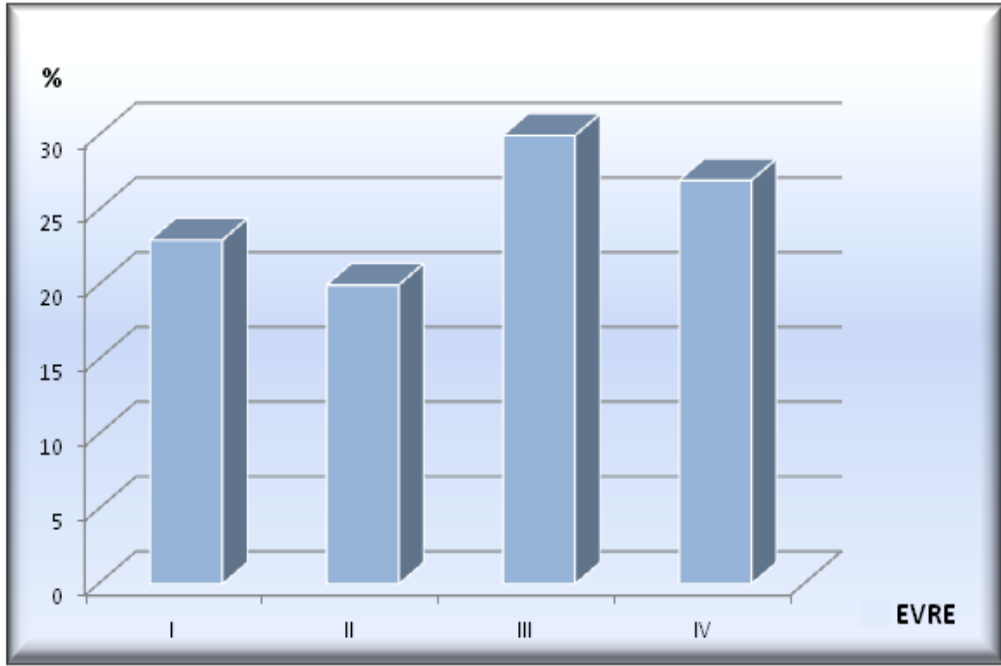
4. BULGULAR

1. Yaş ortalaması $49,67 \pm 14,87$, 21-80 yaş aralığında, 18'i erkek (%60), 12'si kadın (%40) yeni lenfoma tanısı almış toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Erkeklerde ortalama yaş 49,7 yıl (21-80 yıl), kadınlarda ise 45,3 yıl (36-65 yıl) idi.
2. Histolojik tip 19 hastada HL, 11 hastada ise NHL idi. HL'lı hastaların 12'si (%63) erkek, 7'si (%37) kadın; NHL'lı hastaların ise 6'sı (%54) erkek, 5'i (%46) kadın idi. HL'lı hastaların 12'si (% 63) nodüler sklerozan tip, 5'i (%26) lenfositten zengin tip, 2'si (%11) mikst sellüler tip, NHL'lı hastaların 8'i (%73) diffüz büyük B hücreli lenfoma, 2'si (%18) foliküler lenfoma, ve bir (%9) hasta ise marginal zone lenfoma idi (Tablo 4.1.).

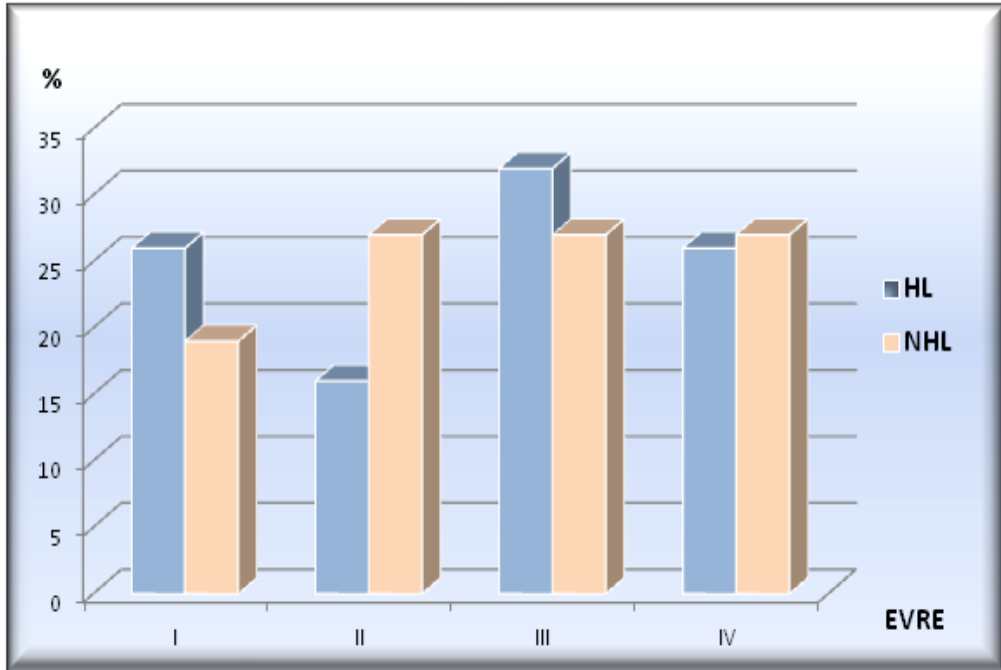
Tablo 4.1. Histolojik tiplerine göre hasta sayıları

Histolojik tip	Hasta sayısı	% oran
HL	19	64
NS	12	40
LZ HL	5	17
MS HL	2	7
NHL	11	36
DBBHL	8	26
FL	2	7
MZL	1	3

3. Tedavi öncesi bazal F-18 FDG PET/BT bulguları ile Ann Arbor evreleme sistemine göre hastaların 7'si (%23) Evre I, 6'sı (%20) Evre II, 9'u (%30) Evre III ve 8'i (%27) evre IV idi (Şekil 4.1.). HL hastalarının 5'i (%26) Evre I, 3'ü (%16) Evre II, 6'sı (%32) Evre III ve 5'i (%26) Evre IV iken NHL hastalarının 2'si (%19) Evre I, 3'ü (%27) Evre II, 3'ü (%27) Evre III ve 3'ü (%27) Evre IV idi (Şekil 4.2.).



Şekil 4.1. Evrelere göre tüm hastaların dağılımı.

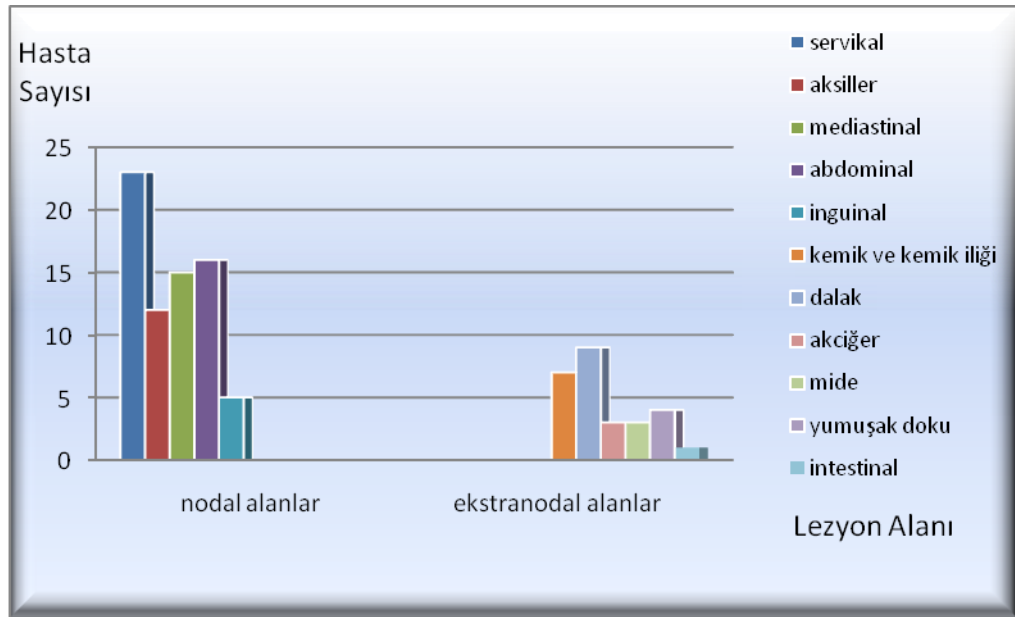


Şekil 4.2. HL ve NHL hastalarının evrelere göre dağılımı.

4. Çalışmaya dahil edilen toplam 30 hastanın tamamına KT öncesi bazal (PET0) ve 1.kür sonrası (PET1) PET/BT çalışması yapıldı. Tüm hastalar PET/BT tetkikini iyi tolere etti. Tüm hastalarda açlık kan şekeri seviyesi 160 mg/dl'nin altında idi.

Bir kür KT sonrası 3 hasta ex oldu (1 hasta kolon perforasyonu sonrası sepsis, 2 hasta nötropenik sepsis), kalan 27 hastaya 4. kür KT sonrası PET/BT (PET4) yapıldı. Dördüncü kür KT sonrasında 1 hasta bleomisine bağlı akciğer toksisitesi nedeniyle ex oldu, diğer 26 hastanın da tamına 6. kür KT sonrası PET/BT (PET6) tetkiki yapıldı.

5. Bazal F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapılan 30 hastanın 23'ünde servikal, 12'sinde aksiller, 15'inde mediastinal, 16'sında abdominal ve 5'inde inguinal lenf nodu alanlarında artmış metabolik aktivite gösteren lenf nodları izlendi. Bu 30 hasta ekstranodal alan tutulumu yönünden değerlendirildiğinde, 7 hastada kemik ve kemik iliği, 9 hastada dalak, 3 hastada akciğer, 3 hastada mide, 1 hastada intestinal ve 4 hastada yumuşak doku tutulumları saptandı (Şekil 4.3.).

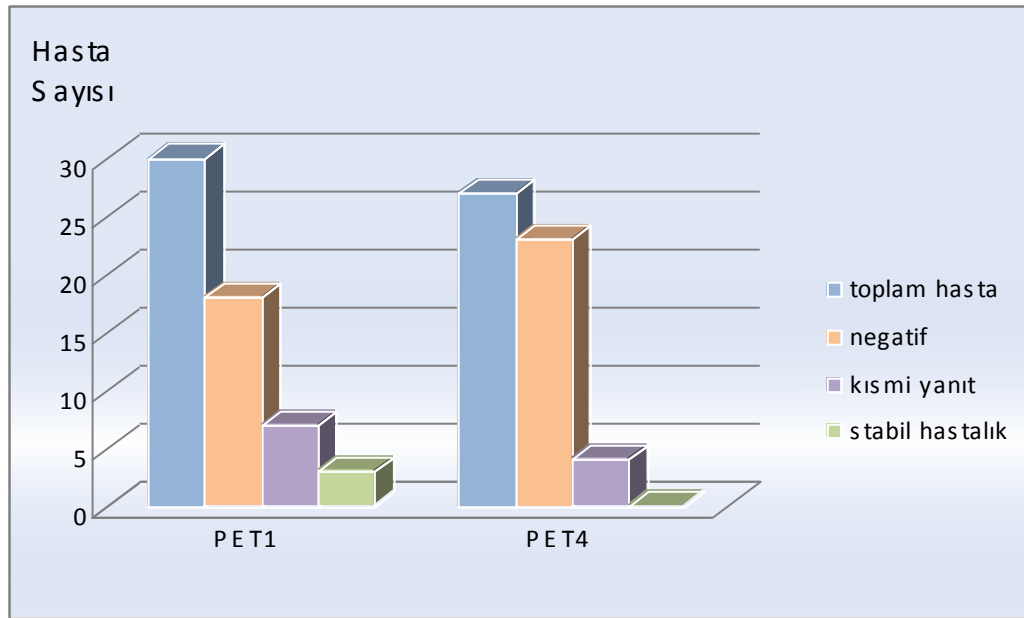


Şekil 4.3. Bazal F-18 FDG PET/BT görüntülemesi sonrasında hastaların tutulum alanlarına göre dağılımı.

6. Bazal PET/BT'de saptanan maksimum SUV değeri ortalama $11,50 \pm 7,13$ olup, $31,12-2,91$ aralığında ölçülmüştü.
7. Erken tedavi yanıtını değerlendirmek için yapılan 1. kür KT sonrası görüntüler (PET1), bazal PET (PET0) bulguları ile lezyon-lezyon karşılaştırıldı. Yirmi hastada (%67) tedavi öncesindeki lezyon yerlerinde FDG uptake'i izlenmedi, yeni lezyon saptanmadı (tam yanıt, TY). On (%33) hastada ise hala FDG uptake'leri mevcuttu. PET pozitif olan bu 10 hastanın 7'sinde (%70) lezyonların

boyut ve metabolik aktivitelerinde gerileme izlendi (kısmi yanıt, KY). Boyut ve metabolik aktivitelerinde gerileme saptanan bu 7 hastanın 2'sinde görsel değerlendirme ile MRU tanımlandı. Bir hastada iliak, bir hastada ise mediastinal lenf nodu alanlarında mevcut hipermetabolik lenf nodlarının FDG tutulumlarının çevre dokuya göre minimal artmış olduğu ve SUVMax'larının da 3'ün altında olduğu görüldü. Üç hastada (%10) ise bulgulara belirgin bir değişiklik izlenmemiştir (stabil hastalık, SH).

8. Tedaviye yanıtı değerlendirmek için 4. kür KT sonrası yapılan görüntülemelerde (PET4) 27 hastanın 23'ünde (%85) PET negatif, 4'ünde (%15) ise pozitif olarak saptandı. PET1 negatif olan hastaların 18'inde (18/20 hasta, 2 hasta ex nedeniyle değerlendirilemedi) PET4 negatif idi. Kısmi yanıt alınan 7 hastanın 3'ünde (%43) PET4'te patolojik FDG uptake'i izlenmedi. Üç hastada (%43) ise lezyon yerlerinde hala pozitif FDG uptake'leri izlenmekteydi (KY devam etti). Bir hasta ise ex nedeniyle değerlendirilemedi. PET1'de stabil hastalık olarak tanımlanan 3 hastanın 2'sinde (%67) PET4'te lezyonlar negatifleşti, 1 hastada (%33) ise kısmi yanıt bulguları izlendi (Şekil 4.4.).



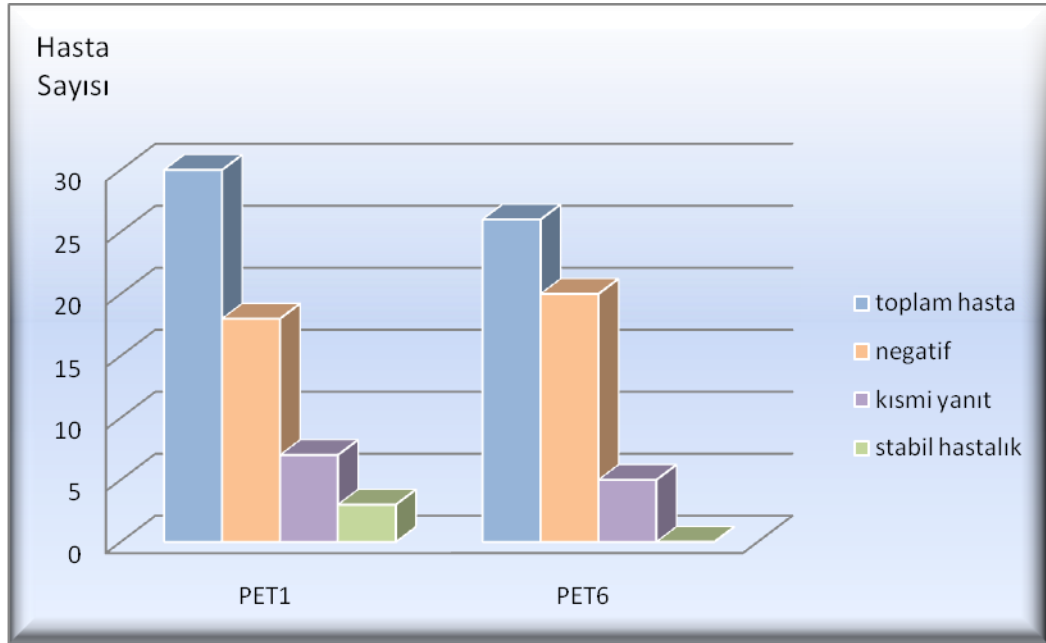
Şekil 4.4. Hastaların PET1 ve PET4 görüntülemelerinde tedaviye yanıtlarına göre dağılımı.

9. PET1 negatif olan 20 hastanın 14'ü HL (9 NS, 4 LZ, 1 MS), 6'sı NHL (5 DBBHL, 1 MZL) idi. Bu 20 hastanın %60'ı ileri evre (Evre III-IV) olup,

%60'ında ektranodal hastalık, %30'unda sedimentasyon yüksekliği, %75'inde LDH yüksekliği, %30'unda B semptomu varlığı, %40'ında dalak tutulumu mevcuttu. 20 hastanın 9'u (%45) prognostik risk skorlamasına (PRS) göre yüksek risk grubundaydı. PET1 pozitif olan 10 hastanın 5'i HL (3 NS, 1 LZ, 1MS), 5'i NHL (3 DBBHL, 2 folliküler) idi. 10 hastanın %50'si ileri evre (Evre III-IV), %60'ında ektranodal hastalık, %50'sinde sedimentasyon yüksekliği, %40'ında LDH yüksekliği, %20'sinde B semptomu varlığı, %10'unda dalak tutulumu mevcuttu. 10 hastanın 6'sı (%60) prognostik risk skorlamasına göre yüksek risk grubundaydı. PET1 pozitif ve negatif olan hastalar arasında yaş, prognostik risk skoru, evre, dalak tutulumu, ektranodal hastalık, sedimentasyon yüksekliği, LDH yüksekliği ve B semptomu varlığı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

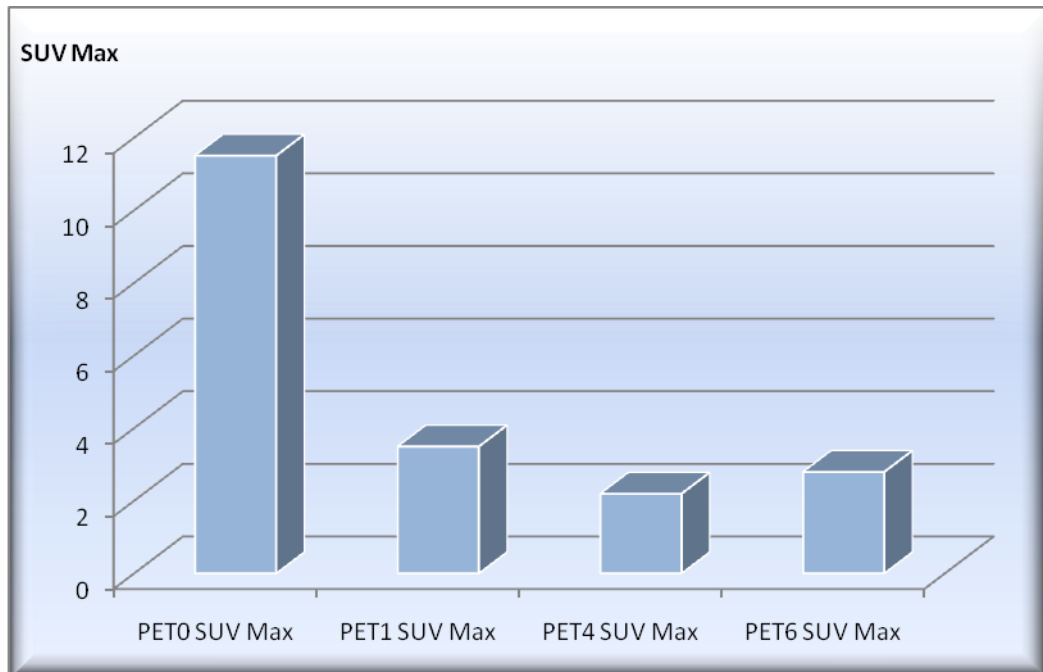
10. PET4 pozitif olan 4 hastanın 2'si HL (1 NS,1 MS), 2'si NHL (1 DBBHL, 1 FL) idi. İki hastada ektranodal tutulum mevcut olup, 2 hastada ileri evre hastalık, 1 hastada sedimentasyon yüksekliği, 1 hastada B semptomu varlığı, 2 hastada LDH yüksekliği mevcuttu. 3 hasta ise prognostik risk skorlamasına göre yüksek risk grubundaydı. Bu 4 hastanın hiçbirinde dalak tutulumu yoktu. PET4 pozitif ve negatif olan hastalar arasında yaş, prognostik risk skoru, evre, ektranodal hastalık, dalak tutulumu, sedimentasyon yüksekliği, LDH yüksekliği ve B semptomu varlığı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

11. Kemoterapi bitiminde (6 kür KT sonrasında) FDG PET/BT görüntüleme (PET6) yapılan 26 hastanın 21'inde (%80) tüm lezyonlar negatif idi. Beş (%20) hastada ise pozitif FDG bulguları saptandı. Dört hasta hem PET1 hem de PET4'te de zaten pozitif idi. Kalan 1 hasta ise PET1 ve PET4'te negatifleşmiş iken PET6'da bazal PET0'da saptanan lezyon yerlerinde yeniden artmış metabolik aktivite gösteren lenf nodları tanımladı (sol aksilla ve sol supraklavikuler alanda, SUVmax 5,53) (Şekil 4.5.). PET6 pozitif ve negatif olan hastalar arasında da yaş, prognostik risk skoru, evre, dalak tutulumu, ektranodal hastalık, sedimentasyon yüksekliği, LDH yüksekliği ve B semptomu varlığı açısından anlamlı bir fark yoktu, $p>0.05$.



Şekil 4.5. Hastaların PET1 ve PET6 görüntülemelerinde tedaviye yanıtlarına göre dağılımı.

12. Bazal PET0, PET1, PET4 ve PET6 bulgularına göre ortalama SUVMax değişim oranları Şekil 4.6.'da gösterilmiştir.

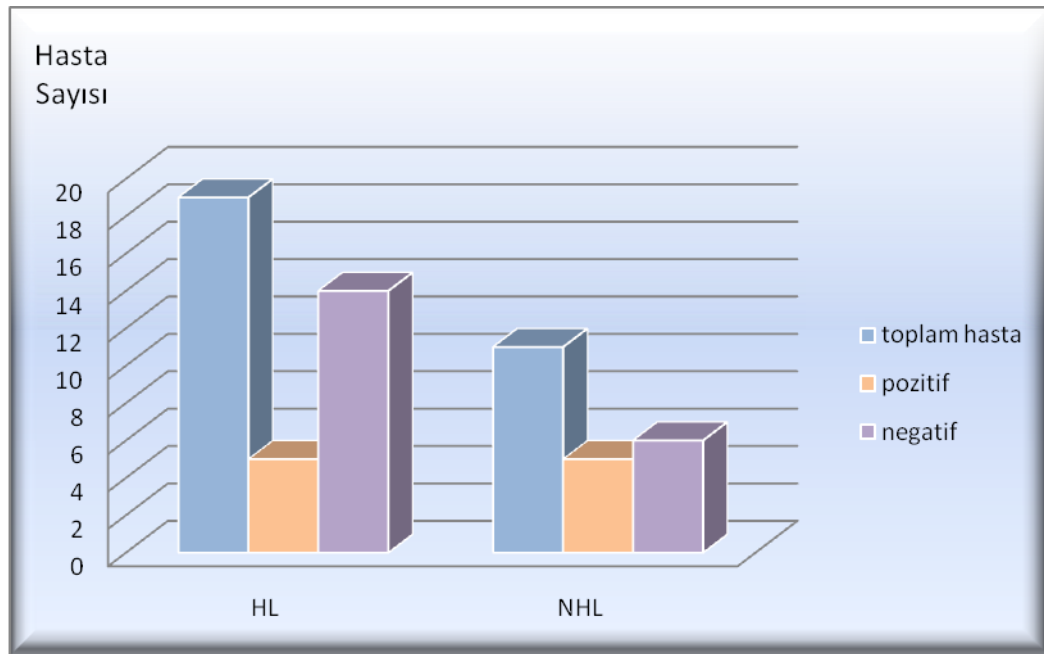


Şekil 4.6. PET0, PET1, PET4 ve PET6 bulgularına göre ortalama SUVMax değişim oranları.

Tablo 4.2. Hastaların klinik, histopatolojik ve PET/BT bulguları.

No	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	PRS	PET0	PET1	PET4	PET6
1	30	E	HL	IIIS	Düşük risk	+	TY	TY	+
2	31	E	HL	IV	Yüksek risk	+	TY	TY	-
3	34	K	HL	I	Düşük risk	+	TY	TY	-
4	56	E	HL	I	Düşük risk	+	TY	TY	-
5	40	E	HL	IIIS	Düşük risk	+	TY	TY	-
6	45	E	HL	IV	Yüksek risk	+	TY	TY	-
7	47	K	HL	II	Düşük risk	+	SH	TY	-
8	22	E	HL	IV	Düşük risk	+	TY	TY	-
9	63	E	HL	IIISE	Yüksek risk	+	TY	TY	-
10	21	E	HL	IIIE	Yüksek risk	+	TY	TY	-
11	69	E	HL	IV	Düşük risk	+	KY	TY	EX
12	57	E	HL	I	Düşük risk	+	TY	TY	-
13	56	K	HL	I	Düşük risk	+	KY	KY	+
14	40	K	HL	II	Yüksek risk	+	KY	KY	+
15	43	K	HL	III	Düşük risk	+	TY	EX	
16	66	E	HL	IIISE	Yüksek risk	+	MRU	TY	-
17	46	K	HL	IV	Yüksek risk	+	TY	EX	
18	36	K	HL	I	Düşük risk	+	TY	TY	-
19	43	E	HL	IIIS	Düşük risk	+	TY	TY	-
20	48	K	NHL	IV	Yüksek risk	+	TY	TY	-
21	65	K	NHL	II	Düşük risk	+	MRU	TY	-
22	80	E	NHL	IV	Yüksek risk	+	SH	KY	+
23	30	E	NHL	IV	Yüksek risk	+	KY	KY	+
24	61	E	NHL	I	Düşük risk	+	TY	TY	-
25	57	E	NHL	II	Düşük risk	+	TY	TY	-
26	49	E	NHL	IIIE	Düşük risk	+	TY	TY	-
27	51	K	NHL	III	Düşük risk	+	TY	TY	-
28	56	K	NHL	III	Yüksek risk	+	SH	TY	-
29	56	K	NHL	IE	Düşük risk	+	KY	EX	
30	74	E	NHL	IIIS	Yüksek risk	+	TY	TY	-

13. Bir kür KT sonrası PET/BT bulgularına göre (PET1), lezyonların negatifleşme oranı açısından HL ve NHL hastaları arasında anlamlı bir fark izlenmedi, $p>0.05$ (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. HL ve NHL hastalarının PET1’de izlenen yanıtı göre dağılımı.

14. PET4 negatif ve pozitif olan hastalar arasında PET0 ortalama SUVMax değerleri açısından anlamlı fark yoktu, sırasıyla $10,93 \pm 7,09$, $12,68 \pm 4,12$, $p=0,357$. PET0-PET1 SUV değişim oranının %52 cut-off değeri ile PET4’ü öngörmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %87 idi. PET1’de saptanan SUVMax’ın 5 cut-off değeri ile PET4’ü öngörmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %91,3 idi (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. PET4 pozitif ve negatif hastalarda PET0-PET1 SUV değişimi ve PET1 SUVMax cut-off değerleri.

		PET 4			
		Negatif		Pozitif	
		n	%	n	%
PET 0-PET 1 SUV değişimi (%)	<52	20	87	0	0,0
	>52	3	13	4	100
PET 1 SUV Max	<5	21	91,3	0	0,0
	>5	2	8,7	4	100

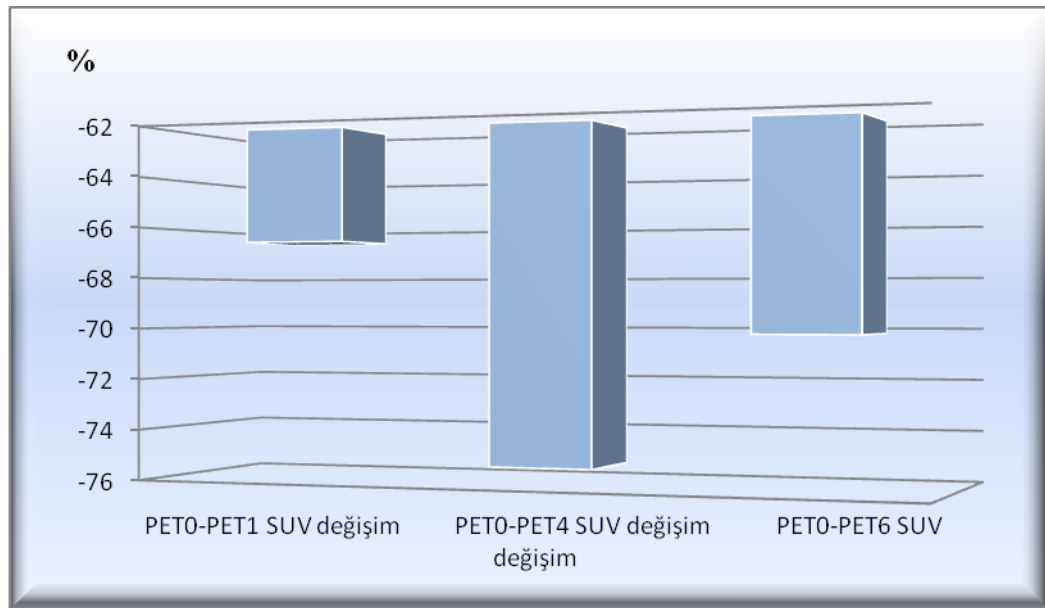
Ki-kare test / Fischer exact, %95 güven aralığı

15. PET0-PET1 SUV değişim oranının %52 cut-off değeri ile PET6'yı öngörmedeki duyarlılığı %80, özgülüğü %90,5 idi. PET1'de saptanan SUVMax'ın 4,5 cut-off değeri ile PET6'yı öngörmedeki duyarlılığı %80, özgülüğü %90,5 idi (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. PET6 pozitif ve negatif hastalarda PET0-PET1 SUV değişimi ve PET1 SUVMax cut-off değerleri.

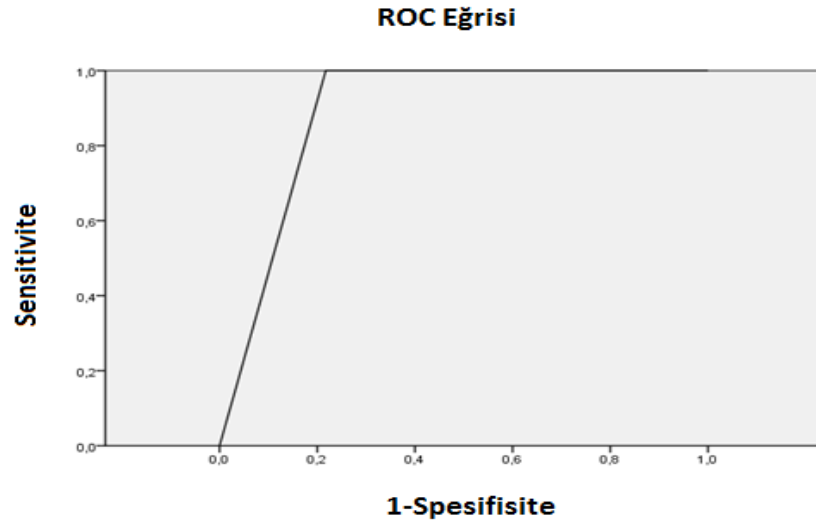
	PET 6				
		Negatif		Pozitif	
		n	%	n	%
PET 0-PET 1 SUV değişimi (%)	<52	19	90,5	1	20
	>52	2	9,5	4	80
PET 1 SUV Max	<4,5	19	90,5	1	20
	>4,5	2	9,5	4	80

16. PET0-PET1 SUVMax değişim oranı ile PET0-PET4 SUVMax ve PET0-PET6 SUVMax değişim oranları arasında iyi derecede korelasyon mevcuttu, sırasıyla $r=0,514$, $p<0,05$; $r=0,502$, $p<0,05$. PET0-PET4 SUVMax değişim oranı ile PET0-PET6 SUVMax değişim oranı arasında ise çok iyi derecede korelasyon mevcuttu, $r=0,823$, $p<0,001$.



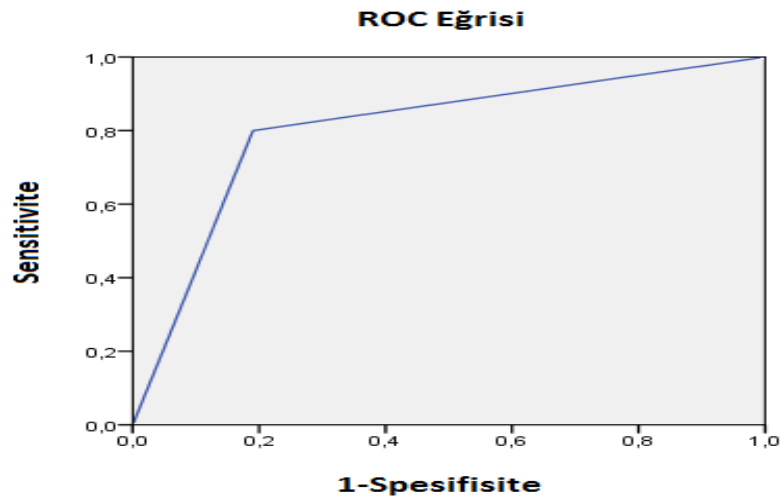
Şekil 4.8. PET0-PET1, PET0-PET4 ve PET0-PET6 ortalama SUVMax değişimleri.

17. PET1'in PET4'ü öngörmede ROC analizi ile eğri altı alanı 0,891 ve $p=0,014$ anlamlılık seviyesindeydi (Şekil 4.9.). PET1 negatif olan hastaların hepsinin (%100) PET4'ü negatifti. PET1 pozitif olan hastaların 4'ünde (%44) PET4 pozitif idi, 5'inde (%56) ise lezyonlarda FDG tutulumları kaybolmuştu. Bu 5 hastanın 2'si (%20) PET1'de MRU değerlendirilen hastalardı.



Şekil 4.9. PET1'in PET4'ü öngörmedeki değeri.

18. PET1'in PET6'yı öngörmede ROC analizi ile eğri altı alanı 0,805 ve $p=0,037$ anlamlılık seviyesindeydi (Şekil 4.10.). PET1 negatif olan hastaların %95'inde PET6 negatif iken PET1 pozitif olan hastaların %50'sinde PET6 pozitif idi.



Şekil 4.10. PET1'in PET6'yı öngörmedeki değeri.

5. TARTIŞMA

HL ve NHL, seyrek görülen kanserlerdir. Dünya Sağlık Örgütü 2008 verilerine göre, HL tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır. Aynı verilere göre, NHL, tüm kanserlerin %2,8'ini kapsamaktadır (2). Bu neoplazmların tedavisinde radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu ve radyoimmünoterapi gibi bir çok farklı yöntemden faydalanılmaktadır, ancak tedavinin temelini kemoterapi oluşturmaktadır.

Konvansiyonel kemoterapi protokolleri ile agresif ve ileri evre HL ve NHL'lı hastaların ancak %50'sinden azında uzamış hastalıksız sağ kalım başarılabilir. Hala KT yanıtı olabilecek relaps olmuş agresif lenfomalarda tedavi seçeneği ise yüksek doz KT'yi takiben yapılmış kök hücre nakilleridir. Seyrek görülen kanserler olmalarına rağmen, HL ve NHL'da tedavi ile kür şansı yüksek olduğu için, tedavinin erken döneminde, tedavi sonrasındaki yanıtın öngörülmesi uygun tedavi protokollerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Yıllar içerisinde kür oranları artmakla birlikte geç tedavi yan etkileri artan bir sorun olmaya başlamıştır. İndüksiyon tedavisine hızlı yanıt veren hastaların daha iyi ve daha uzun süreli tedavi yanıtları olduğu bilinmektedir. Böylece, gereksiz tedavi yükünden kaçınarak istenmeyen yan etkilerden korunmak ve konsolidasyon ya da salvage tedavisi gerektirecek hastaların belirlenmesi için KT sonrası tedavi yanıtının erken dönemde belirlenmesi önem kazanmaktadır.

KT yanıtını belirlemede genellikle seri BT ve MRG gibi morfolojik görüntüleme yöntemleri ile tümör boyutu değerlendirilmektedir. Ancak, BT ile saptanan tümör volümü azalmaları tedavi etkisinin son bir bulgusudur. Erken tedavi yanıtını değerlendirmede BT bulguları kullanıldığında, önemli sayıda hasta kötü cevaplı olarak değerlendirilecek ve daha sıkı bir KT protokolü alacaktır. Tedavi sonrası rezidüel kitlenin belirlenmesinde PET'in yüksek negatif prediktif değeri bildirilmektedir. Jerusalem ve ark. tarafından 17 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde tedavi sonrası yanıtı değerlendirmede PET'in doğruluğu % 88 ile %91 arasındadır. PET'in pozitif öngörü değeri NHL'da %100, HL'da %74; negatif öngörü değeri ise NHL'da %83, HL'da %93 olarak bulunmuştur (103). Artmış glikolizisi kullanarak fibrozis ve aktif tümörü ayırabilen F-18 FDG PET/BT'nin tedavinin erken döneminde yapıldığında, tedavi yanıtı ve kötü gidişi belirlemede faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (102,105-111).

Yeni tanı almış HL ve NHL'lı hastalarda bir kür KT sonrası yapılan F-18 FDG PET/BT'nin KT sonrası tedavi yanıtını öngörmedeki değerini araştırdığımız bu çalışmada, PET0-PET1 SUVMax değişim oranının %52 cut-off değeri ile 4. kür KT sonrası tedavi yanıtını öngörmedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %87 olarak bulunmuştur. Başka bir ifade ile bazal PET/BT çalışmasında saptanan SUV değerlerinde 1 kür KT sonrası %52'lik bir azalma, 4 kür KT sonrası normale dönmeyi %100 duyarlılık, %87 özgüllük ile gösterebilmektedir. Bir kür KT sonrası ölçülen SUVMax'ın 5 cut-off değeri ile 4 kür KT sonrası yanıtı öngörmedeki duyarlılığı %100, özgüllük %91,3 olarak saptandı.

Uluslararası Kansere Araştırma Kurumu 2008 verilerine göre, HL hastalarının %40,7'si kadın, %59,3'ü ise erkeklerden oluşmaktadır (2). Bizim çalışmamızda, HL hasta grubunun %36,8'ini kadın, %63,2'sini ise erkek hastalar oluşturmaktaydı. Yine aynı verilere göre, NHL hastalarının %44,0'ü kadın, %56,0'sı ise erkeklerden oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda, NHL hasta grubunun %45,5'ini kadın, %54,5'ini ise erkek hastalar oluşturmaktaydı.

HL'nın ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde en sık görülen alttipi nodüler sklerozan tip iken, gelişmekte olan ülkelerde mikst sellüler tiptir (8). Çalışmamızda, 19 HL hastasının 12'sinde (%63,2) nodüler sklerozan, 5'inde (%26,3) lenfositten zengin, ve 2'sinde (%10,5) mikst sellüler tipte HL'ya rastlanmıştır. Grubumuzda, lenfositten fakir HL hastası bulunmamaktadır. NHL'da en sık görülen alttip diffüz büyük B hücreli, ikinci en sık görülen alttip ise folliküler NHL'dır. Çalışmamızda, NHL hastalarının 8'inde (%72,7) diffüz büyük B hücreli, 2'sinde (%18,2) folliküler, 1'inde (%9,1) ise marjinal zon Hodgkin dışı lenfomaya rastlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 30 hastanın tamamına KT öncesi bazal (PET0) ve 1 kür KT sonrası (PET1) PET/BT yapıldı. Bazal PET/BT'de saptanan maksimum SUV değeri ortalama $11,50 \pm 7,13$ olup, 31,12-2,91 aralığında ölçülmüştü. Bir kür KT sonrası 3 hasta ex oldu (hasta no 15, 17 ve 29; 1 hasta kolon perforasyonu sonrası sepsis, 2 hasta nötropenik sepsis), kalan 27 hastaya 4. kür KT sonrası PET/BT (PET4) yapıldı. Dördüncü kür KT sonrasında 1 hasta bleomisine bağlı akciğer toksisitesi nedeniyle ex oldu (hasta no 11), diğer 26 hastanın da tamına 6. kür KT sonrası PET/BT (PET6) tetkiki yapıldı.

Erken tedavi yanıtını değerlendirmek için yapılan 1. kür KT sonrası görüntülerde (PET1), yirmi hastada (%67) tedavi öncesindeki lezyon yerlerinde FDG

uptake'i izlenmedi, yeni lezyon saptanmadı (tam yanıt, TY). On (%33) hastada ise hala FDG uptake'leri mevcuttu. PET pozitif olan bu 10 hastanın 7'sinde (%23) lezyonların boyut ve metabolik aktivitelerinde gerileme izlendi (kısmi yanıt, KY). Boyut ve metabolik aktivitelerinde gerileme saptanan bu 7 hastanın 2'sinde görsel değerlendirme ile MRU olarak tanımlandı. Bir hastada iliak, bir hastada ise mediastinal lenf nodu alanlarında mevcut hipermetabolik lenf nodlarının FDG tutulumlarının çevre dokuya göre minimal artmış olduğu ve SUVMax'larının da 3'ün altında olduğu görüldü. Üç hastada (%10) ise bulgulara belirgin bir değişiklik izlenmemişti (stabil hastalık, SH).

4. kür KT sonrası yapılan görüntülemelerde (PET4) 27 hastanın 23'ünde (%85) PET negatif, 4'ünde (%15) ise pozitif olarak saptandı. PET1 negatif olan hastaların 18'inde (18/20 hasta, 2 hasta ex nedeniyle değerlendirilemedi) PET4 negatif idi. Kısmi yanıt alınan 7 hastanın 3'ünde (%43) PET4'te patolojik FDG uptake'i izlenmedi. Bu 3 hastanın 2'si görsel değerlendirme ile MRU olarak saptanan hastalardı. Üç hastada (%43) ise lezyon yerlerinde hala pozitif FDG uptake'leri izlenmekteydi (KY devam etti). Bir hasta ise ex nedeniyle değerlendirilemedi. PET1'de stabil hastalık olarak tanımlanan 3 hastanın 2'sinde (%67) PET4'te lezyonlar negatifleşti, 1 hastada (%33) ise kısmi yanıt bulguları izlendi.

Kemoterapi bitiminde (6 kür KT sonrasında) FDG PET/BT görüntüleme (PET6) yapılan 26 hastanın 21'inde (%80) tüm lezyonlar negatif idi. Beş (%20) hastada ise pozitif FDG bulguları saptandı. Dört hasta hem PET1 hem de PET4'te de zaten pozitif idi. Kalan 1 hasta ise PET1 ve PET4'te negatifleşmiş iken PET6'da bazal PET0'da saptanan lezyon yerlerinde yeniden artmış metabolik aktivite gösteren lenf nodları tanımlandı (sol aksilla ve sol supraklavikuler alanda, SUVmax 5.53).

Lin ve ark. tarafından diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı 92 hastayla yapılan bir çalışmada KT öncesi ve 2 kür KT sonrası F18 FDG PET görüntüleme yapılarak PET'in bu hastalardaki prognozu belirlemedeki değeri araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre erken dönemde çekilen PET'in hastaliksız sağ kalımı ön görmedeki doğruluğu %65,2 olarak bulunmuştur. Çalışmada bazal ve 2. kür sonrası yapılan PET görüntülemeler arasındaki SUVMax azalma oranı hesaplanmış ve %65,7'lik bir cut-off değeri ile PET'in hastaliksız sağ kalımı öngörmedeki doğruluğunun %76,1 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 2. kür KT sonrası çekilen PET'teki SUVMax'ın cut-off değeri 5,0 olarak alındığında SUVMax'ın hastaliksız

sağ kalımı öngörmedeki pozitif prediktif değerinin, negatif prediktif değerinin ve doğruluğunun (%75) görsel analizden daha yüksek olduğu bulunmuştur (108). Agresif NHL ve HL tanılı 20 hastayı kapsayan Torizuka ve ark. yapmış olduğu bir başka çalışmada ise kemoterapinin 1 veya 2 kürü sonrasında yanıt gözlenen hastalardaki bazal PET'e göre SUV değişim oranlarının yanıt vermeyen hastalardaki SUV değişim oranlarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu (sırasıyla %81 ve %35) bulunmuştur. Aynı çalışmada SUV değişiminin cut-off değeri %60 olarak alındığında tedeaviye yanıt verecek olan hastaların yanıt vermeyecek olanlardan kolaylıkla ayırt edilebileceği öne sürülmüştür (99).

Bizim bulgularımıza göre, PET0-PET1 SUV değişim oranının %52 cut-off değeri ile PET6 (KT bitimi)'yi öngörmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80 ve %90,5 idi. Duyarlılıktaki oranın %100'den %80'e düşmesi, PET1 ve PET4'te negatif olan bir hastanın PET6'da pozitifleşmesi nedeniyledir. Hasta popülasyonunun artması bu oranlarda daha gerçekçi rakamların saptanmasını sağlayacaktır. PET1'de saptanan SUVMax'ın 4,5 cut-off değeri ile PET6'yı öngörmedeki duyarlılığı %80, özgüllüğü %90,5 olarak hesaplanmıştır.

PET0-PET1 SUVMax değişim oranı ile PET0-PET4 SUVMax ve PET0-PET6 SUVMax değişim oranları arasında iyi derecede korelasyon mevcuttu, sırasıyla $r=0,514$, $p<0,05$; $r=0,502$, $p<0,05$. PET0-PET4 SUVMax değişim oranı ile PET0-PET6 SUVMax değişim oranı arasında ise çok iyi derecede korelasyon mevcuttu, $r=0,823$, $p<0,001$. Bizim bulgularımıza göre, 1 kür KT sonrası yapılan PET/BT, hangi hastaların tedaviden yanıt göreceğinin belirlenmesinde önemli fayda sağlayacaktır.

HL ve NHL hastalarında kemoterapinin birinci kürü sonrası çekilen PET/BT ile hastalısız sağkalım arasındaki ilişkinin incelendiği Kostakoglu ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada (106), ilk kür KT sonrası çekilen PET'in yüksek bir prognostik değeri olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada, ilk kür KT sonrası PET sonuçları pozitif olan hastaların %90'ında median 5 ay sonra relaps geliştiği; PET sonuçları negatif olan hastaların %85'inde ise minimum 18 aylık takip süresince nüks görülmediği saptanmıştır. Yine, ilk kür sonrası yapılan PET görüntüleme elde edilen sonuçlar ile hastalısız sağkalım arasındaki ilişkinin incelendiği başka bir çalışmada (109), ilk kür KT sonrası yapılan PET'in negatif prediktif değeri %100 ve pozitif prediktif değeri de %87,5 olarak hesaplanmıştır. İlk kür sonrası PET

sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmalara ek olarak tedavi ortasında yapılan PET görüntüleme sonuçlarının değerlendirildiği diğer çalışmalarda da PET'in HL ve NHL hastalarında tedaviye yanıtı ve prognozu belirlemede değerli olduğu gösterilmiştir (105,107,110,).

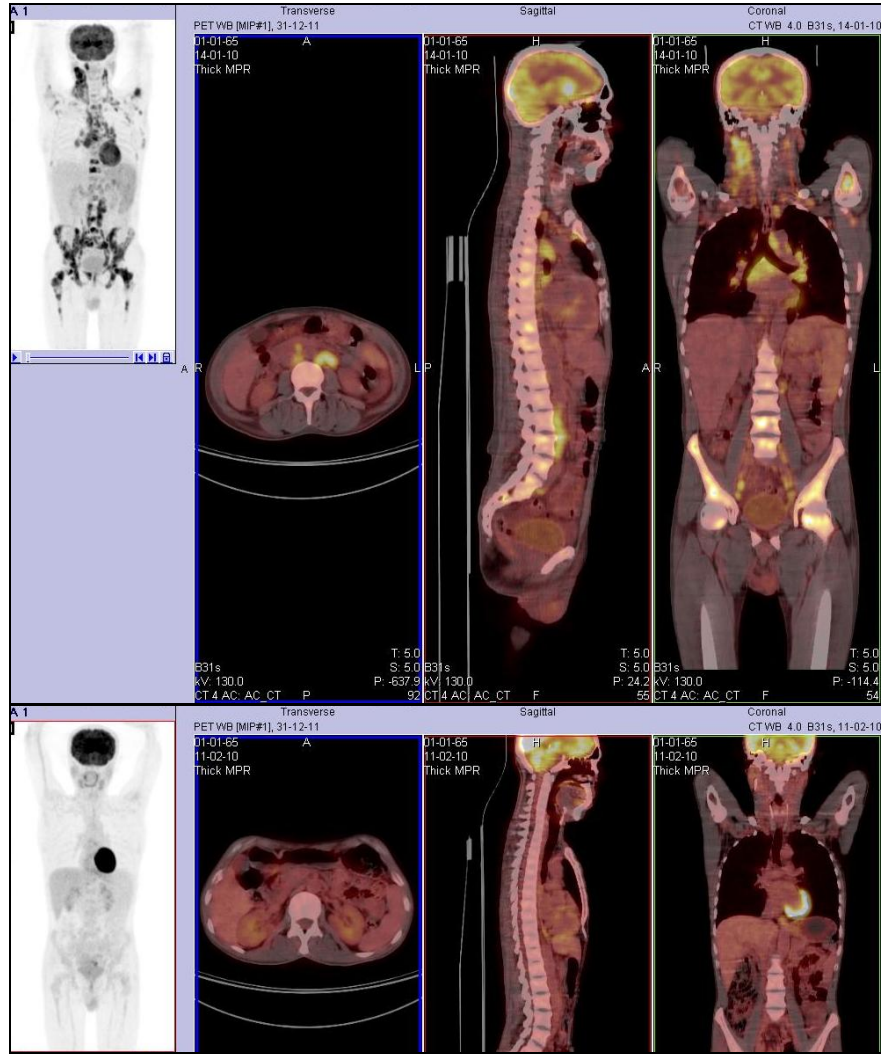
Çalışmamızda, PET1'in PET4'ü öngörmeye ROC analizi ile eğri altı alanı 0,891 ve $p=0,014$ anlamlılık seviyesindeydi (Şekil 9). PET1 negatif olan hastaların hepsinin (%100) PET4'ü negatifti (olgu 6). PET1 pozitif olan hastaların 4'ünde (%40) PET4 pozitif idi, 5'inde (%50) ise lezyonlarda FDG tutulumları kaybolmuştu (1 hasta ex). Bu 5 hastanın 2'si (%20) PET1'de MRU değerlendirilen hastalardı (olgu 21).

Sonuçlarımız, hastaların çoğunun tedaviye erken dönemde yanıt verdiğini göstermiştir. Altı kür tedaviyi tamamlayabilen 26 hastadan 18'inin (%70) 1 kür KT sonrası normale döndüğü görülmüştür. Bir kür KT sonrası MRU olarak tanımlana 2 hasta (%8) ile kısmi yanıt olarak değerlendirilen 2 hasta da (%8) 4. kür sonunda normale dönmüş olup MRU veya kısmi yanıt olarak değerlendirilen hastaların tedavi bitiminde normale dönebilecekleri akılda bulundurulmalıdır.

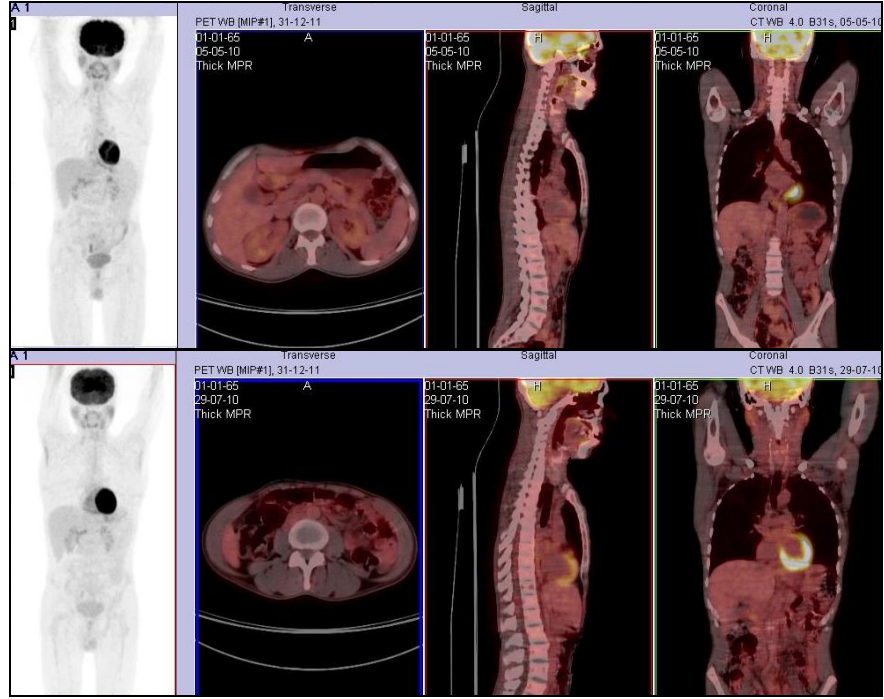
Lenfomalı hastalarda prognoz, iyi belirlenmiş ve kabul görmüş prognostik indeksler ile tahmin edilmekle birlikte, tedaviye yanıt belki de en önemli tek prognostik indekstir. Spaepen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 70 yeni tanı agresif NHL hastasına tedavinin ortasında FDG PET görüntülemesinin ve de IPI'nin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, tedavi ortası çekilen FDG PET ile hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş olmasına rağmen IPI'nin hastaliksız sağkalım için anlamlı bir prognostik faktör olmadığı ve genel sağ kalım için de FDG PET'e kıyasla daha güçsüz bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir (110). Bu çalışmaya uyumlu olarak Gallamini ve ark. ileri evre HL hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada 2. kür KT sonrası çekilen PET'in, IPS'nin prognostik değerini gölgede bıraktığı ve ileri evre HL'nin riske dayalı tedavisinin planlanmasında tek önemli faktör olarak ortaya çıktığı sonucuna ulaşılmıştır (112). Biz çalışmamızda PET/BT'nin erken tedavi yanıtını değerlendirmedeki rolünü araştırdık ancak uzun dönem gidişi öngörmedeki rolünü süre kısıtlılığı nedeniyle burada tartışmadık. Bununla birlikte, PET1 ve PET4 pozitif ve negatif olan hastalar arasında yaş, prognostik risk skoru, evre, dalak tutulumu, ektranodal hastalık,

sedimentasyon yüksekliği, LDH yüksekliği ve B semptomu varlığı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Aynı Şekilde PET6 pozitif ve negatif olan hastalar arasında yaş, prognostik risk skoru, evre, ektranodal hastalık, dalak tutulumu, sedimentasyon yüksekliği, LDH yüksekliği ve B semptomu varlığı açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

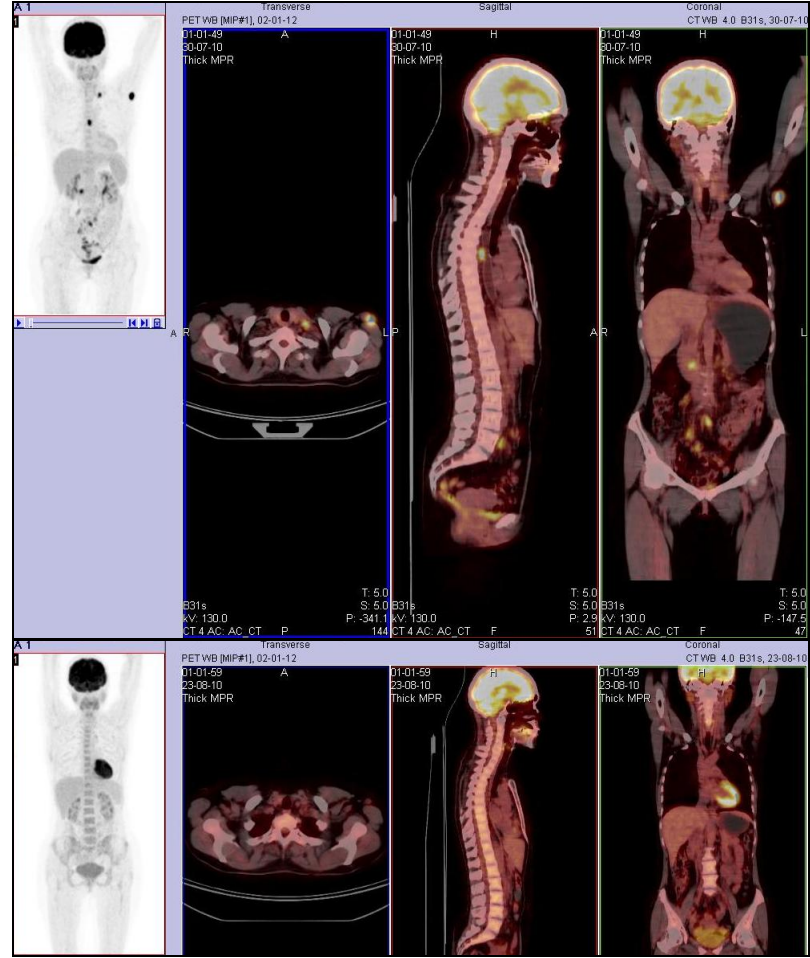
EK OLGU ÖRNEKLERİ



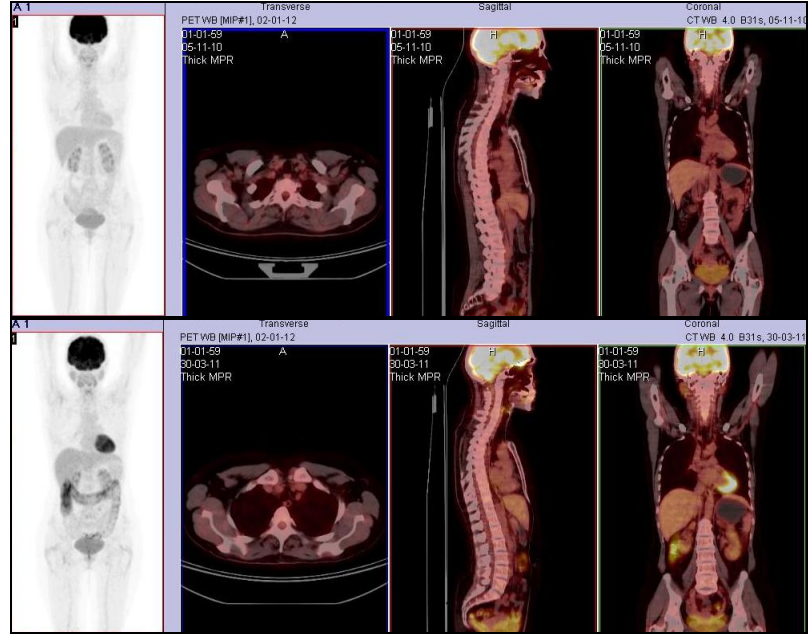
Olgu 6: HL'lı erkek hastanın PET0 (yukarı) ve PET1 (aşağı) görüntüleri. PET0'da bilateral servikal, bilateral supraklavikuler, sol aksiller, mediastinal ve hiler alanlar ile abdominal bölgede üst-alt paraaortik, bilateral iliak ve bilateral inguinal alanlarda multiple hipermetabolik lenf nodları izlenmektedir. Ayrıca dalak ve yaygın kemik iliği tutulumu dikkati çekmektedir. 1. kür kemoterapi sonrası (PET1) bulguların tamamen kaybolduğu izlenmektedir.



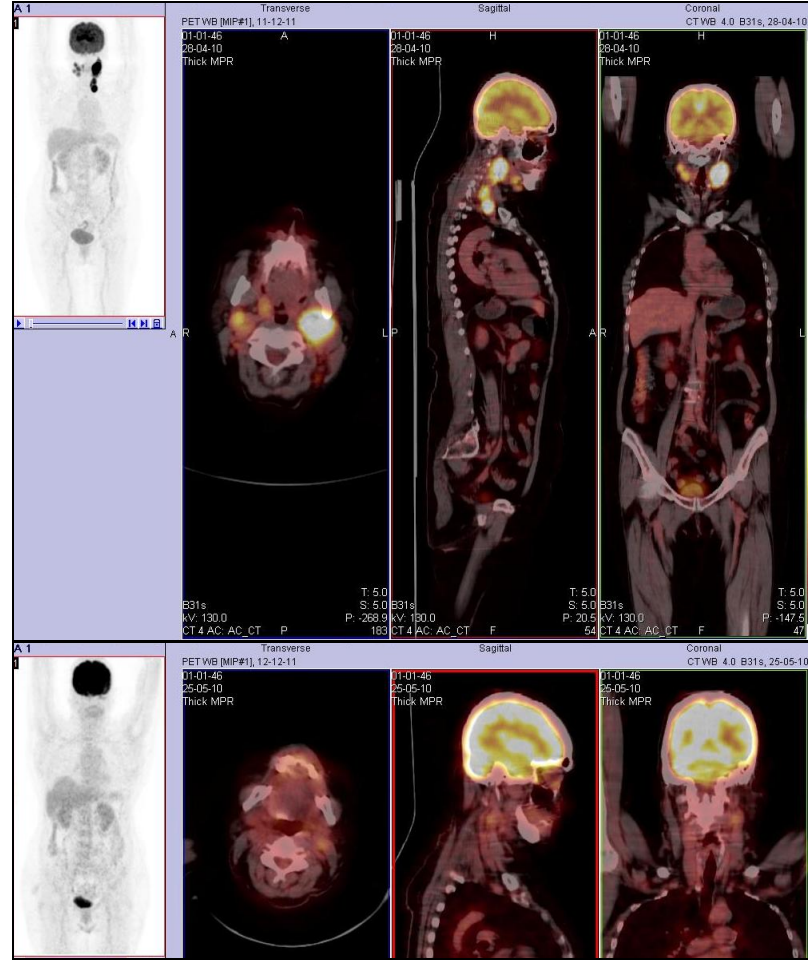
Olgu 6'nın sırasıyla PET4 (yukarı) ve PET6 (aşağı) görüntüleri. PET4 ve PET6'da F18-FDG biyodağılımının normal olduğu izlenmektedir.



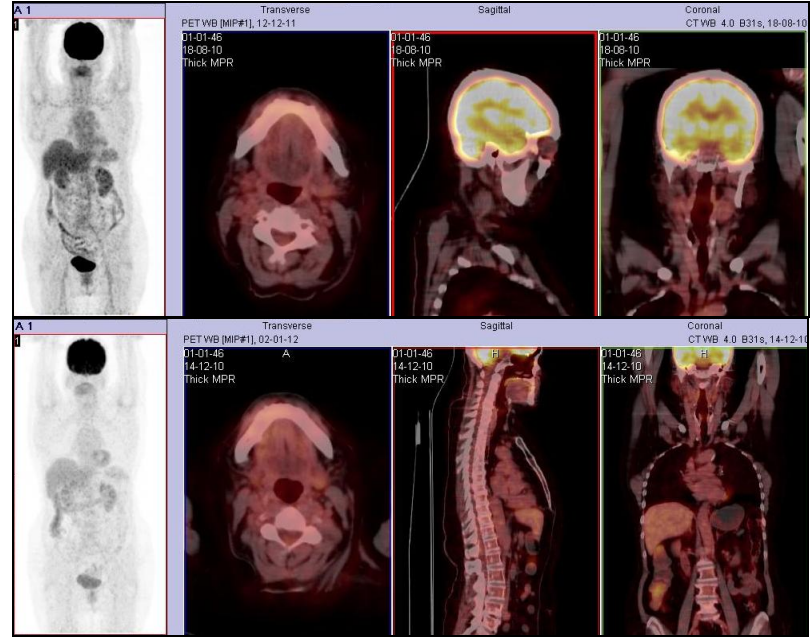
Olgu 27: NHL'lı kadın hastanın PET0 (yukarı) ve PET1 (aşağı) görüntüleri. PET0'da sol aksiller, sol supraklavikuler, mediastende paraözefageal ve iliak lenf nodu alanlarında izlenen hipermetabolik lenf nodları 1 kür KT sonrası tamamen kaybolmuş olarak izlenmektedir.



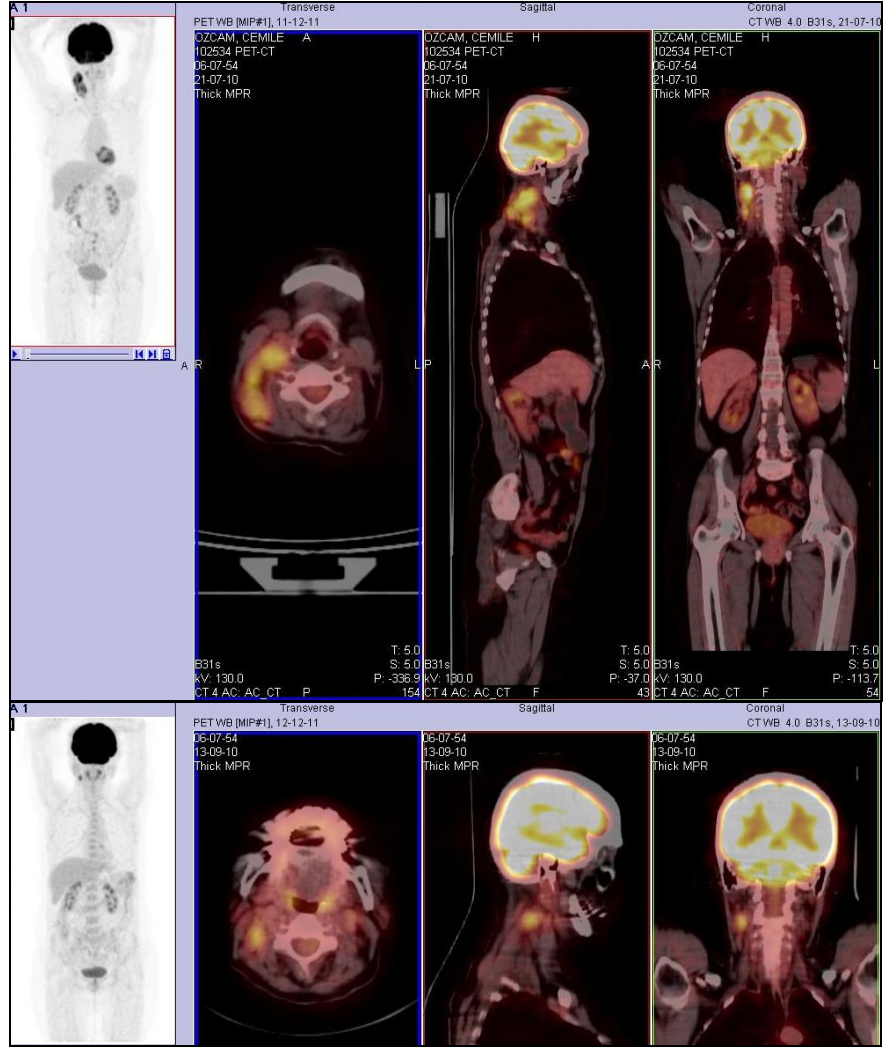
Olgu 27'nin sırasıyla PET4 (yukarı) ve PET6 (aşağı) görüntüleri. PET4 ve PET6'da F18-FDG biyodağılımının normal olduğu izlenmektedir.



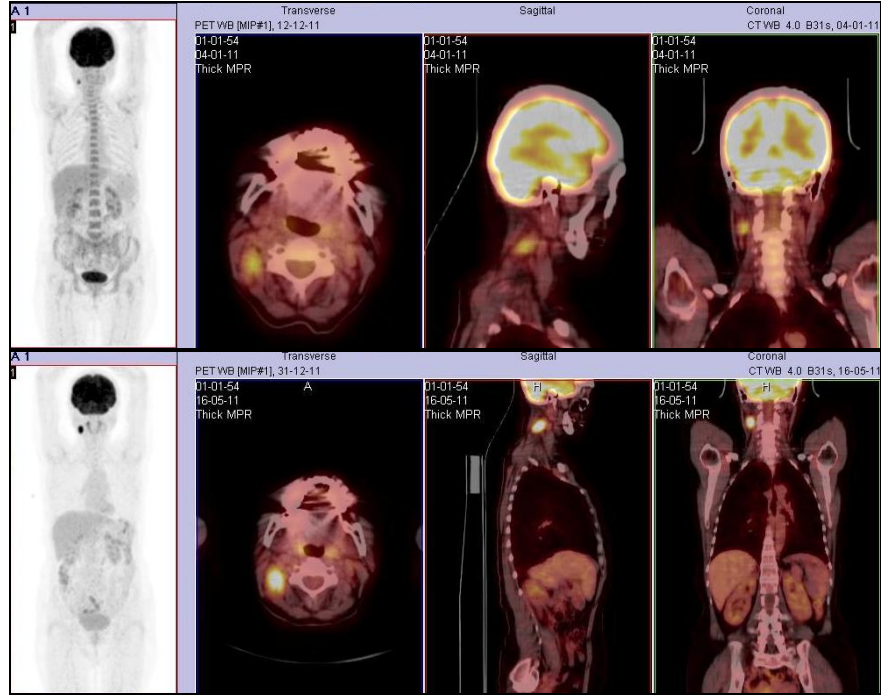
Olgu 21. NHL'lı kadın hastanın sırasıyla PET0 (yukarı) ve PET1 (aşağı) görüntüleri. PET0'da solda daha belirgin olmak üzere bilateral servikal lenf nodu alanında artmış F18-FDG tutulumu mevcuttur. 1. kür KT sonrasında (PET1) sol servikal lenf nodu alanında mevcut bir adet lenf nodunda hafif artmış tutulum MRU olarak değerlendirilmiştir.



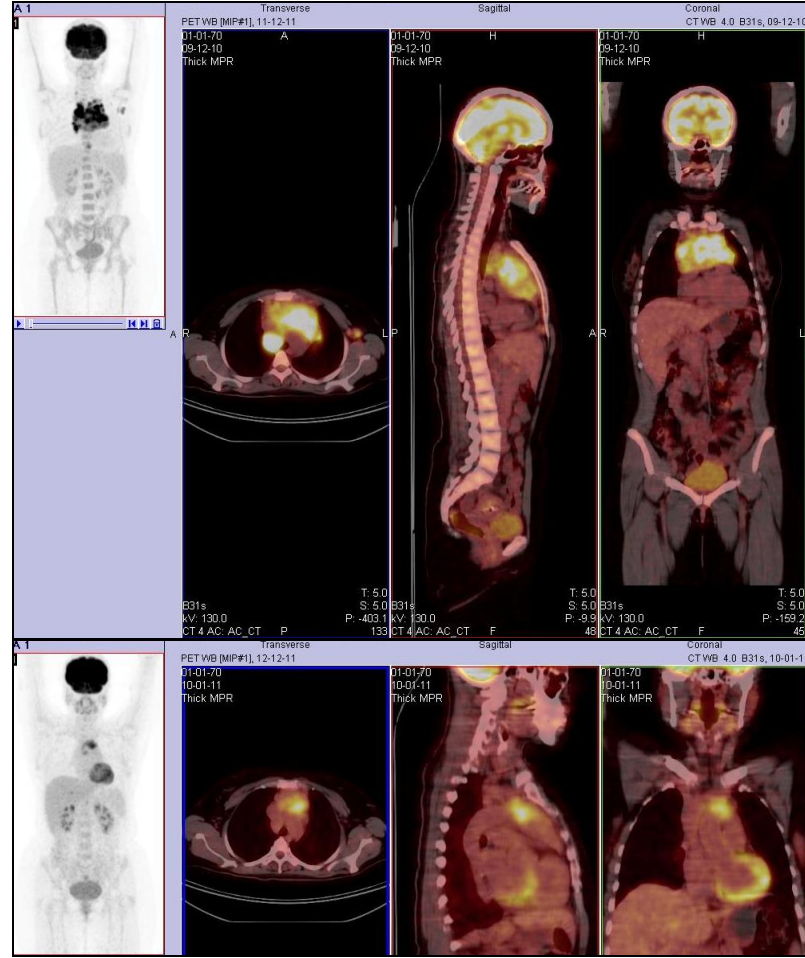
Olgu 21'in sırasıyla PET4 (yukarı) ve PET6 (aşağı) görüntüleri. PET4 ve PET6'da F18-FDG biyodağılımının normal olduğu izlenmektedir.



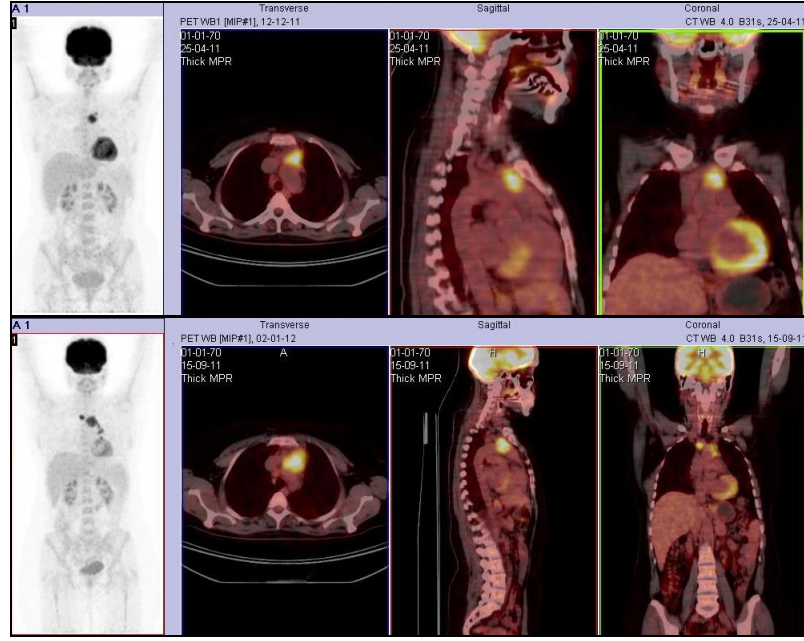
Olgu 13: HL'lı kadın hastanın PET0 (yukarı) ve PET1 (aşağı) görüntüleri. PET0'da sağ servikal alanda konglomere görünümde artmış metabolik aktivite gösteren multiple lenf nodu izlenmektedir. 1. kür KT sonrası (PET1) sağ servikal alanda 3 cm boyutundaki lenf nodunda aktivite tutulumunun devam ettiği dikkati çekmektedir.



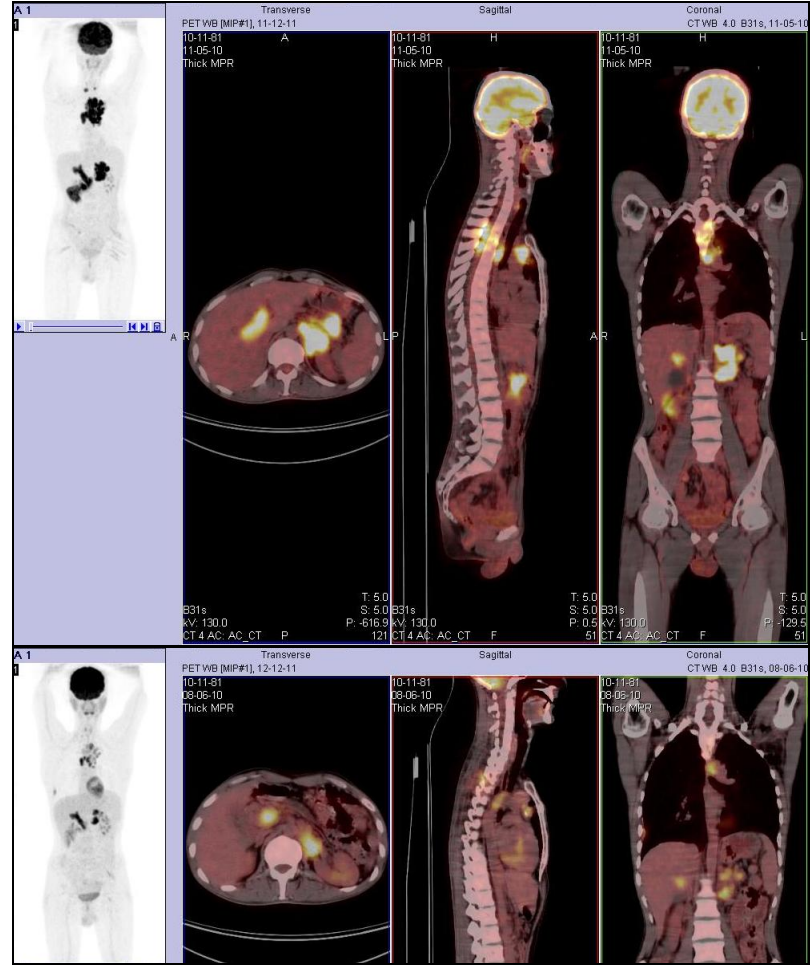
Olgu 13'ün sırasıyla PET4 (yukarı) ve PET6 (aşağı) görüntüleri. PET4 ve PET6'da sağ servikal lenf nodu alanında mevcut hipermetabolik lenf nodunun aktivite yoğunluğunun artmış olduğu görülmektedir.



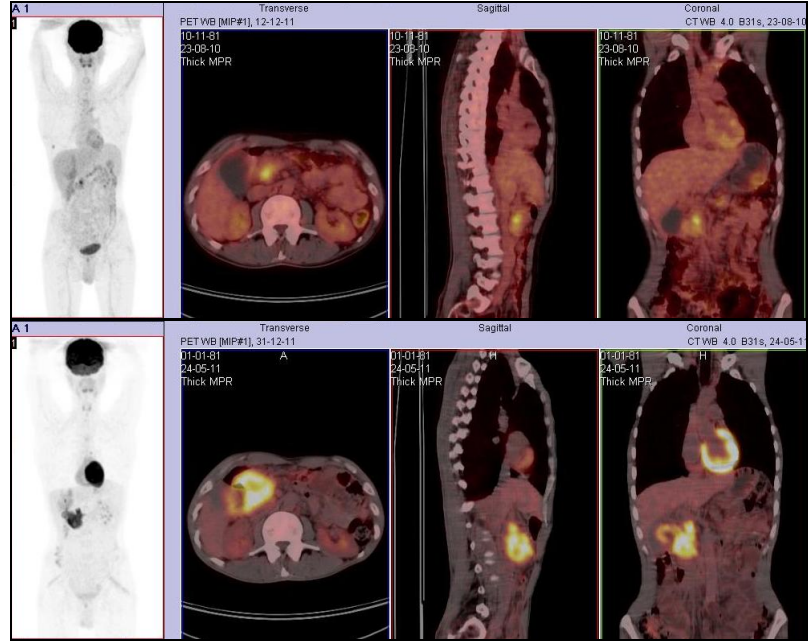
Olgu 14: HL'lı kadın hastanın PET0 (yukarı) ve PET1 (aşağı) görüntüleri. PET0'da sağ servikal, sol aksiller, mediastinal ve hiler alanlarda artmış metabolik aktivite gösteren multiple lenf nodu izlenmektedir (bulky hastalık). 1. kür KT sonrası (PET1) prevasküler ve paraaortik alanda yerleşmiş konglomere görünümdeki lenf nodunda aktivite tutulumunun devam ettiği dikkati çekmektedir.



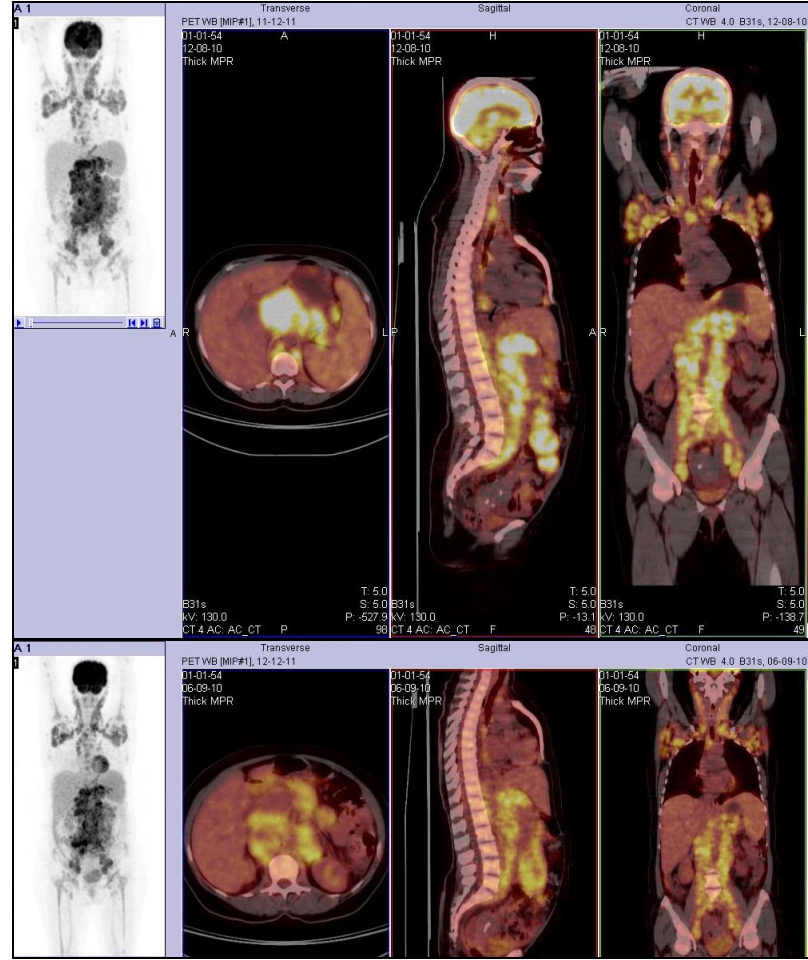
Olgu 14'ün sırasıyla PET4 (yukarı) ve PET6 (aşağı) görüntüleri. PET4'te prevasküler ve paraaortik alanda hipermetabolik konglomere lenf nodu izlenmektedir. PET6'da bu lezyona ek olarak sağ alt paratrakeal ve sol hiler alanlarda hipermetabolik lenf nodları dikkati çekmektedir.



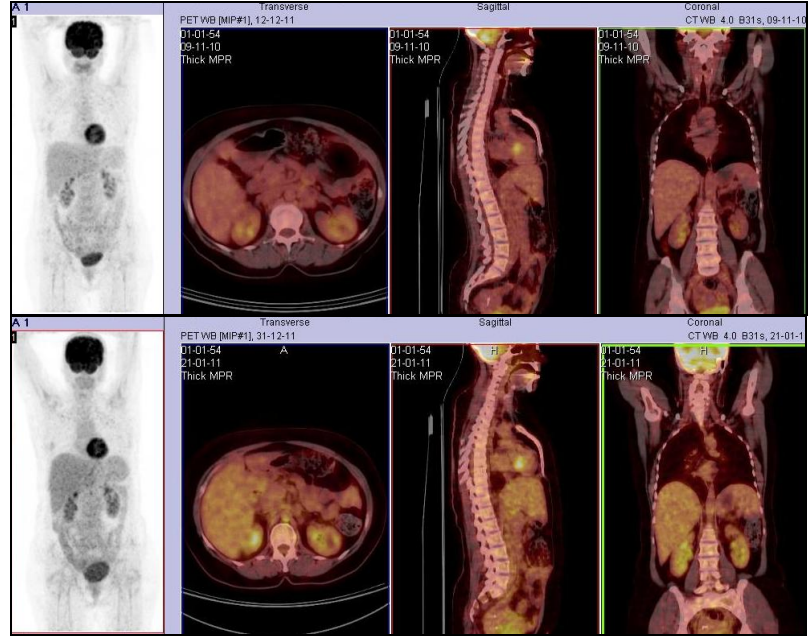
Olgu 23: NHL'lı erkek hastanın sırasıyla PET0 (yukarı) ve PET1 (aşağı) görüntüleri. PET0'da bilateral servikal, mediastinal ve hilar alanlar ile abdominal bölgede multiple hipermetabolik lenf nodları dikkati çekmektedir. Ayrıca Karaciğer sağ lob inferior kesimde intestinal segmentte tutulum ile üst torakal vertebralarda ve çevre yumuşak dokuda tutulumlar izlenmektedir. 1. kür KT sonrası (PET1) tanımlanan tutulumların azalmakla birlikte devam ettiği dikkati çekmektedir.



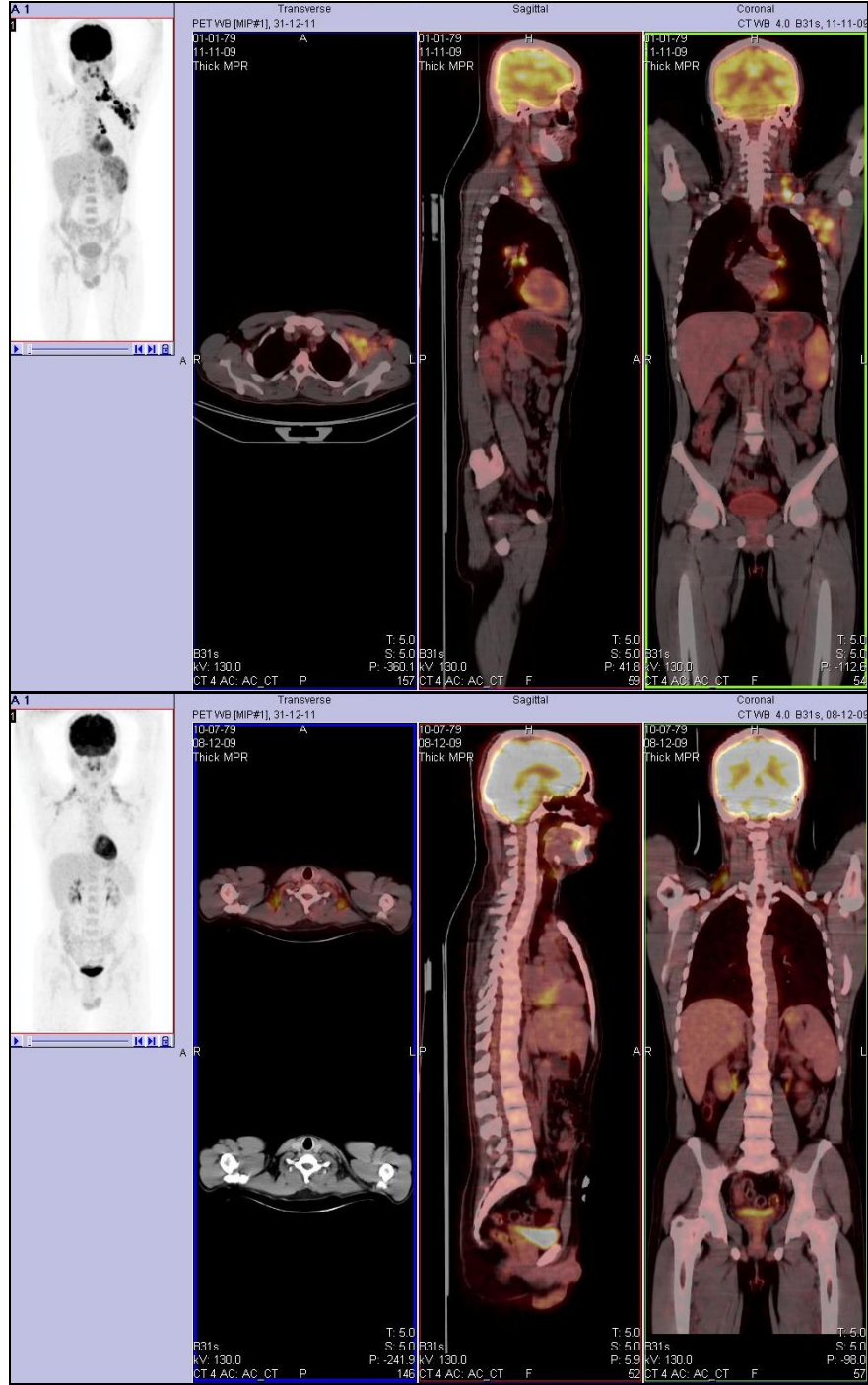
Olgu 23'ün sırasıyla PET4 (yukarı) ve PET6 (aşağı) görüntüleri. PET4'te intestinal segmentte FDG uptake'i azalmakla birlikte devam etmektedir. Tedavi sonrası yapılan PET/BT görüntülemeye lezyonun boyutunda ve metabolik aktivitesinde artış olduğu dikkati çekmektedir.



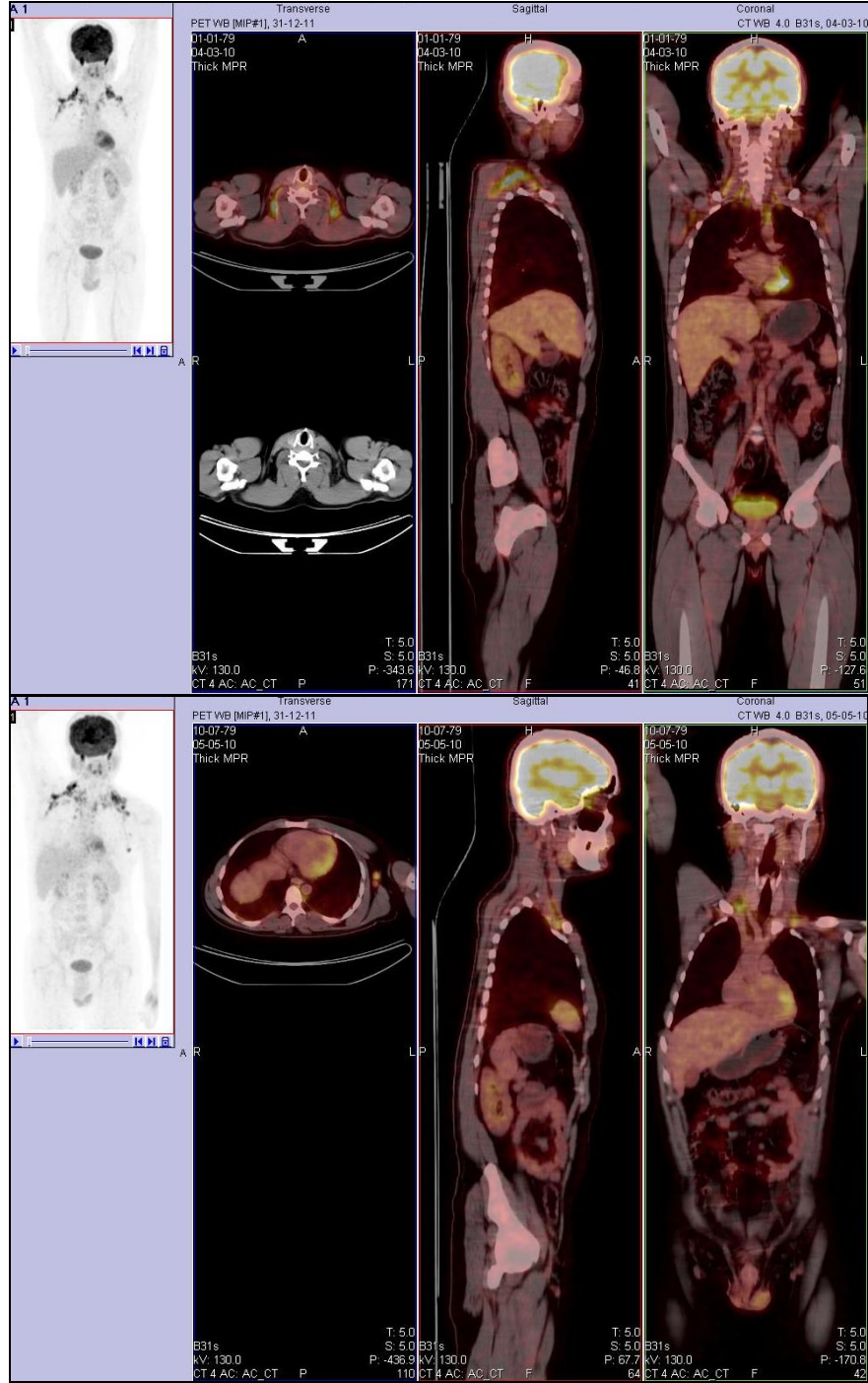
Olgu 28: NHL'lı kadın hastanın sırasıyla PET0 (yukarı) ve PET1 (aşağı) görüntüleri. PET0'da bilateral servikal, bilateral aksiller, mediastinal ve hilar alanlar ile abdominal bölgede üst-alt paraaortik, bilateral iliak ve bilateral inguinal lenf nodu alanlarında multiple hipermetabolik lenf nodları izlenmektedir. 1. kür KT sonrası (PET1) lezyonların sayı ve aktiviterlerinde belirgin değişiklik olmadığı görülmektedir.



Olgu 28'in sırasıyla PET4 (yukarı) ve PET6 (aşağı) görüntüleri. PET4 ve PET6'da F18-FDG biyodağılımının normal olduğu izlenmektedir.



Olgu 1: HL'lı erkek hastanın sırası ile PET0 (yukarı) ve PET1 (aşağı) görüntüleri. Bazal PET/BT imajlarında solda daha belirgin olmak üzere bilateral servikal, sol supraklavikuler, sol aksiller, mediastinal ve hiler alanlarda armış metabolik aktivite gösteren multiple lenf nodları izlenmektedir. Ayrıca dalak tutulumu dikkati çekmektedir. 1. kür sonrası yapılan PET görüntülerinde (PET1) kahverengi yağ dokusu alanlarında fizyolojik F18-FDG tutulumu izlenmekte olup patolojik tutulum gözlenmemiştir.



Olgu 1'in sırasıyla PET4 (yukarı) ve PET6 (aşağı) görüntüleri. PET4'te fizyolojik kahverengi yağ dokusu tutulumu görülmekte olup lenf nodu alanlarında patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir. Olgunun PET6 imajlarında ise sol supraklavikuler ve sol aksiller alanlarda hipermetabolik lenf nodları dikkati çekmektedir (nüks).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar seyrek görülen maligniteler olmalarına rağmen tedavi sonrası kür olasılıklarının yüksek olması bu hastalıklara olan ilgiyi arttırmaktadır. Lenfomalı hastalarda tedaviye yanıt en önemli prognostik faktör olup tedaviye yanıtın erken dönemde belirlenmesi riske dayalı tedavi planının yapılabilmesi açısından önem taşımaktadır.

KT tedavisinin erken dönemlerinde yapılan PET/BT görüntülemenin tedavi sonucunu ve prognozu öngörmeye değerli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu sayede, standart tedavi yöntemleri ile ve hatta yoğunluğu ve toksisitesi daha az rejimler ile kür sağlanabilecek iyi prognozlu hastaların, erken dönemde daha agresif alternatif tedavi stratejilerine geçilmesinin remisyon ve kür şansını arttıracakı kötü prognozlu hastalardan ayırt edilmesi sağlanabilmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre, bazal ve 1. kür KT sonrası yapılan PET/BT görüntülemeler arasındaki SUVMax azalma oranı cut-off değeri %52 olarak alındığında, tedaviye yanıt verecek olan hastalar %100 sensitivite ve %87 spesifisite oranları ile ayırt edilebilmektedir. Bir kür KT sonrası ölçülen SUVMax'ın 5 cut-off değeri ile 4 kür KT sonrası yanıtı öngörmedeki duyarlılığı ise %100, özgüllük de %91,3 saptanmıştır. Başka bir deyişle, 1. kür KT sonrası yapılan PET/BT'nin tedavi sonrasında pozitif ve negatif hastaları öngörmeye oldukça değerli olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, lenfoma hastalarının tedavisinin erken döneminde yapılan PET/BT'nin, tedaviye yanıt verecek hastaların ayırt edilmesini sağlayarak tedavi planının düzenlenmesinde en etkili faktör olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Rosen PJ, Lavey RS, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). Cancer treatment. 4th ed. Philadelphia.W.B. Saunder Company. 1995; 951-979.
2. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. In: IARC CancerBase No 5 version 20. Lyon: IARC Press; 2004.
4. Yamaç K. Hodgkin Hastalığı. İliçin G, Ünal S., Biberoglu K., Akalın S., Süleymanlar G., editörler. Temel İç Hastalıkları. Ankara:Güneş Kitapevi,1996;1312-20.
5. Portis T, Dyck P, Longnecker R. Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2A induces alterations in gene transcription similar to those observed in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. Blood. 2003;102:4166–78.
6. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, et al. Epstein-Barr virusassociated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. Int J Cancer. 1997;70:375–82.
7. Haim N, Cohen Y, Robinson E. Malignant lymphoma in first-degree blood relatives. Cancer 1982; 49: 2197–2200.
8. Stein RS, Morgan DS. Hodgkin Disease. In: Greer JP, Foester J, Lukens J, Radgers GM, Paraskeuas F, Glader B, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Williams&Wilkins. 2009. p.2311–2341.
9. Von Wasielewski R, Werner M, Fischer R, Hansmann ML, Hubner K, Hasenclever D, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Georgii A. Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's disease cases from the German Hodgkin Study Group. Am J Pathol 1997; 150: 793-803.
10. Poppema S, Kaiserling E, Lennert K. Nodular paragranuloma and progressively transformed germinal centers: ultrastructural and immunohistologic findings. Virchows Arch 1979; 31: 211-225.
11. Macon WR, McCurley TL, Kurtin PJ, Dogan A. Diagnosis and Classification of Lymphomas. In: Greer JP, Foester J, Lukens J, Radgers GM, Paraskeuas F,

- Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Williams&Wilkins. 2009. p.2073-2102.
12. Lukes RJ. Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen, and liver in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971;31:1755–1767.
 13. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Gatter K, Falini B, Delsol G, Lemke H. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985; 66: 848-858.
 14. Chittal SM, Caveriviere P, Schwarting R, Gerdes J, Al Saati T, Rigal-Huguet F, Stein H, Delsol G. Monoclonal antibodies in the diagnosis of Hodgkin's disease. The search for a rational panel. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 9-21.
 15. Diehl V, Re D, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin Lymphoma In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia, Lippincott- Williams&Wilkins 2008; 2167-2220.
 16. Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwald J, Carde P, Burgers J, Thomas J: Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1991; 114:361.
 17. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zolinger R, Connors J. Hodgkin's lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory and Relapsed Diseases. *Hematology* 2003;225-242.
 18. Duhmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, Sehlen S, Willich N, Ruhl U, et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol*. 2001;19:2905-14.
 19. Connors JM, Reece DE, Diehl V, Engbert A. Hodgkin's Lymphoma: New Approaches to Treatment. American Society of Hematology. December 4-8, 1998. Miami Beach, Florida, USA. Education Program Book 1998; 274-295.
 20. Richard T Hope. Treatment of Early-stage Hodgkin's disease: Considerations in the Use of radiation therapy. American society of Clinical Oncology. Education Book. pp:188-190.1998.

21. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:630–637.
22. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327:1478-1484.
23. Duggan D, Petroni G, Johnson J, et al. A randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:607–614.
24. Couderc B, Dujols J, Mokhtari F, Norkowski J, Slawinski J, Schlaifer D. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Critical Reviews in Oncology. Hematology* 2000; 35: 33–48.
25. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology* 2011;58:4–14.
26. Ruacan Ş. THD, WHO Sınıflamasına Genel Bakış Epidemiyoloji ve Türkiye Dökümü. *Klinisyen Patolog Ortak Lenfoma Kursu* 2004; Mart: 14-17.
27. Antonia M, Müller S, Ihorst G, Mertelsmann R. Monika Engelhardt Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol.* 2005;84: 1–12.
28. Clarke CA, Glaser SL. Changing Incidence of Non-Hodgkin Lymphomas in the United States. *Cancer* 2002;94(7):2015-2023.
29. Diehl V, Re D, Mauch PM, Harris NL. Non-Hodgkin's Lymphomas In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 8th ed. Philadelphia, Lippincott- Williams&Wilkins 2008; 2098-2143.
30. Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int. J Cancer* 2000; 85: 319–324.
31. Gisbert JP, Buey LG, Arranz R, Blas C, Pinilla I, Khorrami S, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eu Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2004; 16: 135–138.

32. Mazzaro C, Tireli U, Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Digestive and Liver Disease* 2005; 37: 219–226.
33. Passornet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *NEJM* 1994; 330(18): 1267-1271.
34. Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, Alpen B, Wundish T, Thiede C, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50: 19–24.
35. List AF, Greco FA, Vogler LB. Lymphoproliferative disease in immunocompromised hosts: The role of Epstein-Barr virus. *J Clin Oncol.* 1987;5:1673-1689.
36. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med.* 1988;318:733-741.
37. Chan KCJ. The New World Health Organization Classification of Lymphomas. *Hematol Oncol.* 2001; 19:129-5.
38. Greer JP, Williams ME. Non-Hodgkin Lymphoma in Adults. In: Greer JP, Foester J, Lukens J, Radgers GM, Paraskeuas F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Philadelphia: Williams&Wilkins. 2009. p.2144-2194.
39. Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2003;101:2464.
40. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* 1995;13:140–147.
41. Scoazec JY, Berger F, Magaud JP et al. The dendritic reticulum cell pattern in B cell lymphomas of the small cleaved, mixed and large cell types: an Immunohistochemical study of cases. *Hum Pathol.* 1989;20:124-31
42. Tilly H, Rossi A, Stamatoullas A, et al. Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 1994;84:1043.
43. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104(5):1258-65.
44. Facon T, Brouillard M, Duhamel A, et al. Prognostic factors in Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993;11:1553-8.

45. Haris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting-Aierlie House. Virginia, November 1997, J Clin Oncol. 1999;17:3835-3849.
46. Jaffe ,E.S.,Haris,N.L.,Stein,H.&Vardiman,J.W.World Health Organization Classification of Tumours.Pathology and Genetics of Tumours of Haemotopoetic and Lymphoid Tissues.2001. IARC Pres,Lyon
47. Tondini C, Zanini M, Lombardi F, et al. Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas.J Clin Oncol 1993;11:720-25.
48. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. J Clin Oncol 1995; 13: 2819–2826.
49. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N, et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. Leukemia 1998; 12: 1281–1287.
50. Duggan MJ, Weisenburger DD, Ye YL, et al. Mantle zone lymphoma: a clinicopathologic study of 22 cases. Cancer 1990; 66: 522–529.
51. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave PM, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
52. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. Chest 1993; 103:201–208.
53. List AF, Greer JP, Cousar JC, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: an analysis of clinical and pathologic features affecting outcome. J Clin Oncol 1988;6:1125–1133.
54. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006;24:1281–1288.
55. Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, et al. Malignant lymphoma of bone. Cancer 1986;58:2646–2655.

56. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, et al. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic factors Project. A Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
57. Brandt L, Nygren P. A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncologica*. 2001; 40:213-23.
58. Evans LH, Hancock BH. Non-Hodgkin Lymphoma. *Lancet*. 2003; 362:139-46.
59. Fisher RI. Overview of Non-Hodgkin's Lymphoma: Biology, Staging, and Treatment. *Semin Oncol*. 2003; 30(suppl 4):3-9.
60. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80:1087-97.
61. Bragg DG. Radiology of the lymphomas. *Current Problems Diagnostic Radiology*. 1987; 16:177-206.
62. Golding SJ. Use of imaging in the management of lymphoma. *British Journal of Hospital Medicine*. 1989; 41:152-4, 156-7.
63. Guermazi A, Brice P, de Kerviler EE, Ferme C, Hennequin C, Meignin V, Fria J. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *Radiographics* 2001;21:161-179.
64. Munker R, Stengel A, Stabler A, Hiller E, Brehm G. Diagnostic accuracy of ultrasound and computed tomography in the staging of Hodgkin's disease. Verification by laparotomy in 100 cases. *Cancer* 1995;76(8):1460-1466.
65. Semelka RC, Armao DM, Elias J Jr, Huda W. Imaging strategies to reduce the risk of radiation in CT studies, including selective substitution with MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25:900-909.
66. Barentsz J, Takahashi S, Oyen W, et al. Commonly used imaging techniques for diagnosis and staging. *J Clin Oncol*. 2006;24:3234-3244.
67. Musumeci R, Tesoro-Tess JD. New imaging techniques in staging lymphomas. *Current Opinion in Oncology* 1994; 6:464-9.
68. Linden A, Zankovich R, Theissen P, Diehl V, Schicha H. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology* 1989;173:335-339
69. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, Bergot C, Arnould A, Fria J, Brouet JC, Femand JP. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic

- resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999;104:723–729.
70. Vande Berg BC, Michaux L, Scheiff JM, Malghem J, Lecouvet FE, Bourgois MP, Ferrant A, Michaux JL, Maldague BE. Sequential quantitative MR analysis of bone marrow: differences during treatment of lymphoid versus myeloid leukemia. *Radiology* 1996;201:519–523.
 71. Jung G, Heindel W, von Bergwelt-Baildon M, Bredenfeld H, Gossmann A, Zahringer M, Tesch H. Abdominal lymphoma staging: is MR imaging with T2-weighted turbo-spin-echo sequence a diagnostic alternative to contrast-enhanced spiral CT? *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:783–787.
 72. Tesoro-Tess JD, Balzarini L, Ceglia E, Petrillo R, Santoro A, Musumeci R. Magnetic resonance imaging in the initial staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Radiol* 1991;12:81–90.
 73. Hanna SL, Fletcher BD, Boulden TF, Hudson MM, Greenwald CA, Kun LE. MR imaging of infradiaphragmatic lymphadenopathy in children and adolescents with Hodgkin disease: comparison with lymphography and CT. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:461–470.
 74. Greco A, Jelliffe AM, Maher EJ, Leung AW. MR imaging of lymphomas: impact on therapy. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:785–791.
 75. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, Ruehm SG, Barkhausen J. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004;233:139–148.
 76. Iizuka-Mikami M, Nagai K, Yoshida K, Sugihara T, Suetsugu Y, Mikami M, Tamada T, Imai S, Kajihara Y, Fukunaga M. Detection of bone marrow and extramedullary involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma by whole-body MRI: comparison with bone and ⁶⁷Ga scintigraphies. *Eur Radiol* 2004;14:1074–1081.
 77. Kellenberger CJ, Miller SF, Khan M, Gilday DL, Weitzman S, Babyn PS. Initial experience with FSE STIR whole-body MR imaging for staging lymphoma in children. *Eur Radiol* 2004;14:1829–1841.
 78. Kellenberger CJ, Epelman M, Miller SF, Babyn PS. Fast STIR whole-body MR imaging in children. *Radiographics* 2004;24:1317–1330.

79. Gossmann A, Eich HT, Engert A, Josting A, Müller RP, Diehl V, Lackner KJ. CT and MR imaging in Hodgkin's disease – present and future. *Eur J Haematol* 2005;75 (Suppl. 66): 83–89.
80. Sönmezoğlu K. Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni. 2001; 1(1):5-8
81. Richard LW. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar. İç: Biray C, Ömer U, Murat FB, editor. PET radyonüklidlerinin üretimi.2.ed. Ankara: Rotatıp Kitapevi. 2011.s.5.
82. Özgüven MA, Öztürk E, Arslan N, Ilgan S, Günalp B, Karaçalıoğlu AÖ. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel prensipler ve Klinik Uygulamalar, http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/dosya/pet_el_kitabi.pdf
83. Phelps ME, Huang SC, Hoffman HJ, et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* 1979;6 (5) :371-288.
84. Jadvar H, Parker JA. *Clinical PET and PET/CT* London: Springer, 2005:45-67.
85. Cook GJR. Artefacts and Normal Variants in Whole-Body PET and PET/CT Imaging In: *Positron Emission Tomography Basic Sciences* (editors Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN.) London: Springer, 2005:281-294.
86. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, et al. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:277-285
87. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999;2:159-171
88. Saha GB. *Basics of PET Imaging Physics, Chemistry, and Regulations.* Newyork:Springer, 2005:193-197.
89. Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in Lymphoma. *J Nuc Med.* 2006;47;1326-1334.
90. Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2005;35(3):165-175.

91. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006;91(4):482-489.
92. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*. 1998;206:475-81.
93. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, et al. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):603-609.
94. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, et al. Positron emission tomography (PET) with F18- fluorodeoxyglucose (F18-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol*. 2001;12(6):825-830.
95. Karam M, Novak L, Cyriac J, et al. Role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer*. 2006;107(1):175-183.
96. Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol*. 1999;10(10):1185-1189.
97. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated international workshop criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4652-4661.
98. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):571-578.
99. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:22-8.

100. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDGPET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16:1514-23.
101. Mikhaeel NG. Use of FDG-PET to monitor response to chemotherapy and radiotherapy in patients with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(Suppl.13):22-26.
102. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2005;35(3):186-196.
103. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244.
104. Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol* 1988;6(6):931-933.
105. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16:1160-1168.
106. Kostakoğlu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002;43:1018-1027.
107. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CCG, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, Trindade E, Soares Jr J, Buccheri V, Meneghetti JC. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med* 2010;51:1337-1343.
108. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y., Luciani A, Dupuis J, Paone G, Talbot JN, Rahmouni A, Meignan M. 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.
109. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, Chandramouly A, Verma S, Kothari P, Coleman M. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006;107:2678-87.
110. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G. Early restaging

positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 2002;13:1356-1363.

111. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, Haioun C, Meignan M. 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;50:527-533.
112. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M et al. Early interim 18F-FDG positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746-3752.