

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

LENFOMA TANILI HASTALARDA
İNTERİM-PET/BT'NİN DEĞERİ

Dr. Özlem ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

LENFOMA TANILI HASTALARDA
İNTERİM-PET/BT'NİN DEĞERİ

Dr. Özlem ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mustafa SERDENGEÇTİ

KONYA, 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, üzerimizde büyük emekleri olan kıymetli hocalarıma, asistanlığım boyunca büyük bir uyum içinde çalıŐtıđım kıymetli asistan arkadaşlarım ile tüm diğer çalışma arkadaşlarıma, her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan eŐime ve kızıma sevgi, saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Ocak 2013

Dr. Özlem ŞAHİN

ÖZET

LENFOMA TANILI HASTALARDA İNTERİM-PET/BT’NİN DEĞERİ ÖZLEM ŞAHİN, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2013

Amaç: Bu çalışmada, lenfoma hastalarında 2-4 kür kemoterapinin ardından yapılan FDG-PET/BT görüntülemenin, kemoterapinin tamamlanmasının ardından elde edilecek metabolik yanıtı erken dönemde öngörmedeki değerininin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Tedavi öncesi bazal (PET0), kemoterapinin 2-4. kürlerinden sonra interim (PET1), ve tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi amacı ile (PET2) PET/BT çekimleri yapılmış 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 23 tanesi NHL, 11 tanesi HL tanılıydı. Hastalar görsel olarak PET1 sonuçlarına göre pozitif, negatif ve MRU, PET2 sonuçlarına göre tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progressif hastalık olarak değerlendirildi. Ayrıca tüm çalışmalarda SUVmax değerleri ve PET0-PET1 SUVmax değişim oranları hesaplandı. PET1’in PET2’yi öngörmedeki değeri; FDG tutulumlarının görsel olarak değerlendirilmesi ile, PET0-PET1 SUVmax değişim oranlarının cut-off değeri %66 alınarak ve PET1 SUVmax’ın cut-off değeri 4 alınarak hesaplandı.

Bulgular: PET1’in PET2’yi öngörmede, PET1 sonuçları görsel olarak yorumlanarak değerlendirildiğinde %80 sensitivite, %83 spesifite, %67 PPD ve %91 NPD’ye, PET0-PET1 SUVmax değişim oranının cut-of değeri %66 alınarak değerlendirildiğinde %60 sensitivite, %100 spesifite, %100 PPD ve %86 NPD’ye, ayrıca PET1 SUVmax’ının cut-off değeri 4 alınarak değerlendirildiğinde %60 sensitivite, %96 spesifite, %86 PPD ve %85 NPD’ye sahip olduğu tespit edildi. İnterim PET/BT’nin görsel yöntemlerle değerlendirildiğinde daha yüksek sensitivite ve NPD’ye, kantitatif yöntemlerle değerlendirildiğinde ise daha yüksek spesifite ve PPD’ye sahip olduğu saptandı.

Sonuç: Lenfoma hastalarında tedaviye metabolik yanıtın erken dönemde öngörülmesinde ve tedavi planının düzenlenmesinde interim-PET/BT oldukça başarılı bir yöntemdir. İnterim-PET/BT’nin görsel değerlendirmesine ek olarak uygulanacak kantitatif yöntemlerle yalancı pozitiflik oranları önemli ölçüde azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: interim-PET/BT, kemosensitivite, FDG-PET

ABSTRACT
INTERIM-PET/BT VALUE FOR PATIENTS WITH THE
DIAGNOSIS OF LYMPHOMA
ÖZLEM ŞAHİN, SPECIAL PROJECT, KONYA, 2013

Aim: The aim of our study was to evaluate the value of visual interpretation of FDG-PET/CT scanning in lymphoma patients which is made after the 2nd - 4th chemotherapy cycle while predicting the early metabolic response after chemotherapy ends.

Methods: 34 patients are included who have undergone basal PET/CT (PET0) scanning before therapy, interim-PET/CT (PET1) scanning after the 2–4. chemotherapy cycle, PET/CT (PET2) scanning to evaluate the response after the therapy. 24 of these patients were diagnosed with NHL and 11 of them were with HL. Patients are evaluated as positive, negative and MRU by PET1 and complete response, partial response, stable disease and progressive disease by PET2 results. In addition, in all of the studies SUVmax values and percentage changes of the PET0-PET1 SUVmax values were calculated. PET1's prediction value for PET2 is evaluated by visual assessment of FDG uptake, by taking the PET0 – PET1 SUVmax percentage changes cut-off value as 66% and by taking the PET1 SUVmax cut-off value as 4.

Results: According to visual assessment of PET1 results, 80% sensitivity, 83% specificity, 67% PPV and 91% NPV were found. According to quantitative assessment by taking the PET0 – PET1 SUVmax percentage changes cut-off value as 66%, 60% sensitivity, 100% specificity, 100% PPV and 86% NPV were found and furthermore by taking the cut-off value of PET1 SUVmax as 4, 60% sensitivity, 96% specificity, 86% PPV and 85% NPV were concluded for predicting the metabolic response. When interim PET/CT is evaluated with visual assessment a higher rate of sensitivity and NPV, and when evaluated with quantitative assessment a higher rate of specificity and PPV was found.

Conclusion: Interim-PET/CT is a quite successful method in lymphoma patients for prediction of the early metabolic response to treatment and for organizing a treatment plan. With additional quantitative methods to Interim-PET/CT's visual assessment, ratios of false positivity would be reduced significantly.

Key words: interim-PET/CT, chemosensitive, FDG-PET

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lenfomalar	3
2.1.1. Non-Hodgkin Lenfoma	3
2.1.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.1.2. Etyoloji	4
2.1.1.3. Sınıflama	5
2.1.1.4. Tanı	11
2.1.1.5. Evreleme	12
2.1.1.6. Prognoz	13
2.1.1.7. Tedavi	15
2.1.2. Hodgkin Lenfoma	16
2.1.2.1. Epidemiyoloji	17
2.1.2.2. Etyoloji	17
2.1.2.3. Sınıflama	18
2.1.2.4. Klinik Özellikleri	20
2.1.2.5. Tanı ve Evreleme	21
2.1.2.6. Prognoz	22
2.1.2.7. Tedavi	23
2.2. Lenfomalarda Görüntüleme Yöntemleri	25
2.2.1. Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri	25
2.2.2. PET/BT	27
2.2.2.1. Lenfomaların Evrelemesinde PET/BT	33
2.2.2.2. Lenfomalarda Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde PET/BT.....	34
2.2.2.3. Lenfomalarda İnterim-PET/BT.....	36
2.2.2.4. Lenfomalarda Yeniden Evrelemede PET/BT.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Hastalar	40
3.2. PET/BT Görüntüleme,	41
3.3. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7. KAYNAKLAR.....	70

TABLÖLAR

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler

Tablo 2.2. Lenfoid malignitelerin WHO (2008) klasifikasyonu

Tablo 2.3. Biyolojik davranışlarına göre lenfomalar

Tablo 2.4. NHL Ann Arbor evreleme sistemi

Tablo 2.5. NHL'de IPI skorlama sistemi

Tablo 2.6. IPI skorlamasının sağkalıma etkisi

Tablo 2.7. FLIPI skorlama sistemi

Tablo 2.8. FLIPI skorlama sisteminin sağkalıma etkisi

Tablo 2.9. HL'nin histolojik (WHO) sınıflaması

Tablo 2.10. Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswolds modifikasyonu

Tablo 2.11. Erken evre (Evre I-II) HL'de olumsuz prognostik faktörler

Tablo 2.12. İleri evre (Evre III-IV) HL'de kullanılan IPS skorlama sistemi

Tablo 2.13. HL'de genel tedavi planı

Tablo 2.14. En sık kullanılan pozitron yayan radyonüklidler

Tablo 2.15. Sık görülen lenfoma tipleri ve SUV tutulum miktarları

Tablo 2.16. IHP kriterlerine göre lenfomalarda tedaviye yanıt sınıflaması

Tablo 4.1. Hastaların klinik, histopatolojik ve PET/BT bulguları

Tablo 4.2. Görsel değerlendirme ile PET1, PET2 pozitif ve negatif hasta sayıları

Tablo 4.3. PET0-PET1 SUVmax değişim oranının %66 cut-off değeri ile PET1, PET2 pozitif ve negatif hasta sayıları

Tablo 4.4. PET1 SUVmax'ının 4 g/ml cut-off değeri ile PET1, PET2 pozitif ve negatif hasta sayıları

Tablo 4.5. Görsel ve kantitatif yöntemlerle elde edilen sonuçlar

ŞEKİLLER, RESİMLER, GRAFİKLER

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki dedektör halkalarca algılanması

Şekil 2.2. PET'in çalışma prensibi

Şekil 2.3. FDG uptake'inin değişik basamakları için kompartman modeli

Şekil 4.1. Tüm hastaların PET1 ve PET2 sonuç şeması

Şekil 4.2. NHL'li hastaların PET1 ve PET2 sonuç şeması

Şekil 4.3. HL'li hastaların PET1 ve PET2 sonuç şeması

RESİMLER

Resim 3.1. Siemens Biograph-6 model HIREs PET/BT cihazı

Resim 4.1. 5 No'lu hastaya ait PET/BT görüntüleri

Resim 4.2. 14 No'lu hastaya ait PET/BT görüntüleri

Resim 4.3. 15 No'lu hastaya ait PET/BT görüntüleri

Resim 4.4. 24 No'lu hastaya ait PET/BT görüntüleri

GRAFİKLER

Grafik 4.1. NHL ve HL'li hastaların histopatolojik alt grupları

Grafik 4.2. Evrelere göre tüm hastaların dağılımı

Grafik 4.3. Evrelere göre NHL ve HL'li hastaların dağılımı

Grafik 4.4. Bazal PET/BT çalışmasında nodal ve ektranodal bölge tutulum alanları

Grafik 4.5. NHL ve HL'li hastalarda PET1 negatif, pozitif ve MRU dağılımı

Grafik 4.6. PET1 pozitif, negatif ve MRU hastaların PET2'ye göre tedaviye yanıt yüzdeleri

Grafik 4.7. PET0-PET1 SUVmax değişim oranının ROC eğrisi

Grafik 4.8. PET1 SUVmax değerinin ROC eğrisi

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABVD	: Adriamisin (doksorubisin), bleomisin, vinblastin, dakarbazin
BEACOPP	: Bleomisin, Etoposide, Adriamisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizolon
Bq	: Becquerel
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CHOP	: Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Metilprednizolon
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
¹⁸F	: Flor-18
FDG	: Fluoro deoksi glukoz (Fluoro-2-dekosi-D-glukoz)
FL	: Foliküler Lenfoma
FLIPI	: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi
GHSB	: Alman Hodgkin's Çalışma Grubu
HL	: Hodgkin Lenfoma
HTLV-I	: İnsan T Hücreli Lösemi/Lenfoma Virüsü-I
IFRT	: Tutulmuş Alan Radyoterapisi
IHP	: Uluslararası Uyum Projesi
IPI	: Uluslararası Prognostik İndeks
IPS	: Uluslararası Prognostik Skor
KeV	: KiloelektronVolt
KY	: Kısmi Yanıt
LZ	: Lenfositten Zengin
MALT	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku Lenfoması
mAs	: miliAmpersaniye
MC	: Mikst sellüler
mCi	: miliCurie
µCi	: mikroCurie
MCL	: Mantle Hücreli Lenfoma
MeV	: MegaelektronVolt
MIP	: Maximum Intensity Projection
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRU	: Minimal Residual Uptake
mSv	: miliSievert
MZL	: Marjinal Zon Lenfoma
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NLBHL	: Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma
NPD	: Negatif Prediktif Değer
NS	: Nodüler Sklerozan
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PH	: Progresif Hastalık
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
ROI	: Region of Interest (ilgi alanı)
RT	: Radyoterapi
SH	: Stabil Hastalık
SUR	: Standardized Uptake Ratio
SUV	: Standardized Uptake Value
T-NHL	: T Hücreli NHL
TY	: Tam Yanıt
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alıcı İşletim Karakteristiği)

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Lenfomalar, immün sistemi oluşturan hücrelerin çeşitli diferansiyasyon aşamalarından köken alan maligniteleridir. Köken aldıkları diferansiyasyon aşamasına göre farklı morfolojik, immünolojik ve klinik tablo oluştururlar. Lenfomalar genel olarak Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non Hodgkin Lenfoma (NHL) olarak ikiye ayrılır. HL genellikle tek bir lenf nodu grubundan başlar ve sabit bir patern ile lenfatik zincir boyunca yayılır. Heterojen bir grup olan NHL ise multifokal bir hastalıktır ve sıklıkla ilk tanı sırasında yaygın hastalık formundadır.

Lenfomalar erkekte ve kadında en sık görülen 6. kanser türüdür. NHL, tüm kanserlerin %2,8'ini, HL ise %1'ini oluşturmaktadır. HL, tüm lenfomaların %14'ünü oluştururken ülkemizde % 22'sini oluşturmaktadır (1). Hodgkin lenfomalarının görülme sıklığında belirgin bir artış gözlenmezken, NHL'lerin ise ABD ve Avrupa'da sıklığı giderek artmaktadır. Son yıllarda HL ve NHL'li hastaların hayatta kalma oranlarında, gelişen yeni görüntüleme yöntemleri ve kemoterapi ajanları ile önemli ölçüde iyileşme sağlanmıştır. NHL'de genel olarak tedavi sonrası tam yanıt %60-80 ve ortalama beş yıllık yaşam şansı %55'in üzerindedir (2). HL ise tedavi ile %80 kür sağlanabilen bir hastalıktır.

Lenfomalarda tedaviye tam yanıt oranlarının bu denli yüksek olmasına rağmen asıl sorun aşırı ve agresif tedavi yaklaşımlarına bağlı olarak ortaya çıkan toksisitelerdir. Tedavi yanıtının erken dönemde öngörülmesi düşük riskli hastalarda gereksiz tedavileri azaltarak gereksiz toksisiteyi önleyeceği gibi, ilk basamak tedaviye iyi yanıt vermeyen yüksek riskli hastalarda da erken dönemde tedavinin değiştirilmesine imkan sağlayacaktır. Tedaviye bağlı yan etkileri azaltarak yüksek kür oranları elde etmeyi amaçlayan bu yöntem 'riske dayalı tedavi' olarak adlandırılır. Uluslararası prognostik risk skorları, klinik evre, ektranodal bölge tutulumu gibi bazı bazal parametreler tedavi seçimini belirlemede kullanılsa da statik parametreler olduğundan tedaviye cevabı yeteri kadar iyi öngöremeyebilirler. Lenfoma tedavisinin erken döneminde elde edilecek bir metabolik görüntüleme ise hastaya özgün olarak tedaviye cevap ve prognoz hakkında bilgi verir.

Lenfomalar, Pozitron Emisyon Tomografi (PET) uygulamalarının en başarılı olduğu maligniteler arasında yer alır. Lenfomalarda PET kullanımı ilk kez 1987 yılında bildirilmiştir (3). Fluoro deoksi glukoz (FDG) ile yapılan PET, son yıllarda lenfomaların evrelemesinde, yeniden evrelemesinde, uygun biyopsi alanının belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanıldığı gibi kemosensitivitenin belirlenmesinde de başarılı bir görüntüleme yöntemi olarak yerini almıştır. Morfolojik görüntüleme yöntemleri

ile tedavi yanıtının belirlenmesi, tümörün boyutunda azalma ile değerlendirilmekte olup aktif tümör ve fibrozis ayırımı yapılamaz, rezidüel tümör kitlesi skar dokusundan ayrılamaz. FDG-PET ise tümörün metabolik durumunu gösterdiğinden konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin aksine erken dönemde henüz tümör boyutunda küçülme olmadan metabolik değişimleri tespit edebilmekte ve tedavi sonrası yanıtı öngörebilmektedir. Günümüzde FDG-PET ile tedavi yanıtının erken dönemde görüntülenmesinin riske dayalı lenfoma tedavisinde en iyi araç olduğu ileri sürülmektedir.

Bu çalışmanın amacı lenfoma tanılı hastalarda kemoterapinin 2-4. kürlerinden sonra yapılan interim-PET/BT'nin tedaviye metabolik yanıtı erken dönemde öngörmedeki değerini araştırmaktır.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na Haziran 2008-Ekim 2012 tarihleri arasında başvuran lenfoma tanısı histopatolojik olarak kanıtlanmış, tedavi öncesi evreleme (PET0), 2-4 kür kemoterapi sonrası kemosenitivitenin belirlenmesi (PET1) ve kemoterapinin tamamlanmasının ardından tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (PET2) amacı ile FDG-PET/BT tetkikleri yapılmış olan 34 hasta dahil edildi. Görsel değerlendirmenin yanı sıra PET1 SUVmax (maximum standardize edilmiş tutulum değeri) ve PET0-PET1 SUVmax değişim yüzdeleri ile de PET1'in tedaviye yanıtı erken dönemde öngörmedeki değeri araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lenfomalar

Lenfoma, immün sistemin lenfoid hücrelerinden kaynaklanan neoplaziler için kullanılan genel bir terimdir. 1832 yılında Thomas Hodgkin ‘On The Morbid Appearance Of The Absorbent Glands And Spleen’ isimli yayınında ilk kez lenfoma terimini kullanmaktadır (4). 1865 yılında Sir Simon Wilks yayınladığı makalesinde ‘Hodgkin Hastalığı’ terimini kullanarak Thomas Hodgkin’i ölümsüzleştirmiş ve aynı yazısında bu hastalığa uymayan lenf bezi hastalıklarını NHL olarak adlandırmıştır (5).

Lenfomalar; heterojen, klonal neoplastik hastalıklardır. Lenf nodları, mide, lenfoid doku, deri ve dalak gibi lenfatik sistemden kaynaklanabileceği gibi tiroid, akciğer, kemik, beyin veya genital organ tutulumları şeklinde primer ektranodal tutulumla da karşımıza çıkabilir. Tanı amaçlı mutlaka biyopsi yapılmalı ve alınan materyalin histopatolojisi, immünohistokimyasal incelemesi, akım sitometrik değerlendirmesi, T veya B hücre klonalitesi için polimerize zincir reaksiyon analizi, sitogenetik ve floresan insitu hibridizasyon (FISH) çalışmaları yapılması önerilmektedir (6).

2.1.1. Non Hodgkin Lenfoma

Lenfoid sistemi oluşturan hücrelerden kaynaklanan malign bir hastalıktır. Hematolojik tümörler arasında klinik davranış, morfoloji, hücre kökeni, etyoloji ve patogenez yönünden çok heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. Agresif kemoterapi (KT) tedavileri ile kür sağlanabilir (7).

2.1.1.1. Epidemiyoloji

NHL insidansı; yaş, coğrafi bölge, enfeksiyöz etkenlere maruziyet, ırksal faktörler ile değişmektedir. NHL tüm kanserlerin %2.8’ini, lenfomaların ise %74’ünü oluşturur. Kadınlarda akciğer, erkeklerde ise melanom ve prostat kanserinden sonra en hızlı artış görülen malignensidir (8). Son 20 yılda NHL insidansı dünya çapında yıllık %3-5 oranında artmaktadır. Amerikan kanser derneğinin tahminlerine göre 2012 yılında ABD’de 70.130 kişi NHL tanısı alacak, 18.940 kişi bu kanserden ölecektir. Hayatı boyunca bir Amerikalıda NHL gelişme riski ellide birdir (8). NHL insidansında artış, gelişmiş ülkelerde ve batı toplumlarında Asya ve Afrika’dan daha fazladır (9). Yaş ile birlikte NHL insidansı artmaktadır. 65 yaş altında insidans yüzbinde 9,6 iken, 65 yaş ve üzerinde

insidans yüzbinde 87,2 olarak bildirilmiştir (10). ABD ve batı ülkelerinde hastalar 6. ve 7. dekatta tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde 4. ve 5. dekatta tanı almaktadırlar.

Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Vakaların %56'sı erkek, %44'ü kadındır (10). Tiroid lenfoması kadınlarda daha sık görülen tek lenfomadır (11). NHL'nin histolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (12). Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) tüm dünyada en sık görülen histolojik tiptir. Amerika ve Avrupa'da tüm lenfomaların %26-40'ını oluştururken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde bu oran %59'lara kadar çıkmaktadır (11,13). Foliküler lenfoma diğer büyük histolojik alt gruptur. Sıklığı ABD'de %20, Avrupa'da %11-18 iken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde %3-10'dur (13).

Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye'de NHL ile yaklaşık 10 yaş daha genç karşılaşılmaktadır ve erkeklerde daha sıktır. Ekstranodal lenfomalar ülkemizde daha sık görülmektedir. Türkiye de 2006'da 24.428 kanser hastasının verileri ile kanser insidans hızlarının belirlenmesi için yapılmış bir çalışmaya göre NHL'ler tüm lenfomaların %77'sini oluşturmaktadır ve ülkemizdeki NHL'lerin %60'ı erkek, %40'ı kadındır. (1).

2.1.1.2. Etyoloji

NHL'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığa zemin hazırlayan bazı etkenler ve olası sebepler tanımlanmıştır.

Lenfomalarda kromozomal anormallikler sıktır. FL'ların yaklaşık %85'inde kromozomal translokasyon t(14;18)(q32;q21) mevcuttur. İmmünglobulin ağır zincir geni olan ve 14q32 gen lokusunda yer alan bcl-2 onkogeninin ekspresyonu da artmıştır (14). Burkitt lenfomada en sık görülen genetik anormallik 8. ve 14. kromozomlar arasındaki translokasyondur t(8;14)(q24;q32) (15). Anaplastik büyük hücreli lenfomadaki translokasyon t(2;5)(p23;q35) dur (16). Bu translokasyon sistemik anaplastik büyük hücreli lenfomalı hastaların yaklaşık %50'sinde saptanabilmektedir. Erişkin T hücreli lösemi/lenfomada ise en sık görülen anormallik 3q, 6q ve 14q'daki trizomi veya parsiyel trizomilerdir (17).

Bazı virüs tipleri ile NHL ilişkilendirilmiştir. Viral veya bakteriyel enfeksiyon ajanlarının kronik antijenik stimülasyonu sonrası NHL oluşumu kanıtlanmıştır. Viral etyolojisi en iyi şekilde kanıtlanan lenfoma tipi erişkin tip T hücreli lösemi/lenfomadır ve etken insan T hücreli lösemi/lenfoma virüsü-1 (HTLV-1)'dir (18). Diğer tanımlanan bir virüs de bazı B hücreli lenfomalara sebep olan herpes virüs ailesinden Epstein-Barr virüs

(EBV) tür. İlk kez Afrika tipi Burkitt lenfomalı bir hastanın kültüre edilmiş lenfoblastlarında tanımlanmıştır. EBV, endemik Burkitt lenfomalı olguların %95'inde, non-endemik olguların ise %20'sinde gösterilmiştir (19).

Helicobacter pylori ile midenin mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması ve büyük olasılıkla bazı yüksek gradeli lenfomaların oluşumu arasında da nedensel bir ilişki varken, *Chlamydia psittaci* ile orbital lenfoma ve *Borrelia burgdorferi* ile kutanöz lenfoma arasında da ilişki mevcuttur (20). Hepatit C virüs (HCV) NHL etyopatogenezinde rol oynayan bir diğer viral etkindir ve B-hücreli NHL'li hastaların yaklaşık %13'ü HCV ile enfektedir (21).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, özellikle AIDS'li olgularda NHL gelişimi sıktır (22). Organ transplantasyonu sonrası kullanılan immünsüpresif ilaçlar, EBV ile enfekte, poliklonal B hücrelerinden kaynaklanan benign proliferasyondan agresif malign lenfomaya kadar ilerleyebilen bir seyir gösterebilen NHL'ye sebep olabilirler ve bu tip posttransplant lenfomalarda ektranodal tutulum oldukça sık izlenmektedir (23). Siklosporin ve murine monoklonal anti-CD3 gibi immünsüpresif ajanların üretimi ile de lenfomanın insidansı ve hızında artış görülmüştür (23,24).

Otoimmün hastalıklar da NHL gelişimi için birer risk faktörüdür ve Romatoid Artrit, Hashimoto Tiroiditi, Sjögren Sendromu gibi otoimmün hastalıkların varlığında NHL gelişme riski artmıştır (25). Tarım, balıkçılık, inşaat, motorlu aletler, telefon, iletişim ve deri sektöründe çalışanlarda artmış NHL riski gösterilmiştir. Bitkilerle uğraşanlar, boyacılar, halıcılar, tuğla ve taş işçileri, tesisatçılar, çatı işçileri ve öğretmenlerde artmış risk gösterilmiştir. Süt, hayvansal yağ, karaciğer, et, kahve ve kola tüketiminin artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Meyve tüketiminin fazla olması riski azaltmaktadır. Obezite ve egzersiz yapmama artmış risk ile ilişkili olabilmektedir (26).

Artmış risk ile ilişkili gösterilen diğer maddeler ise iyonize radyasyon, elektromanyetik alanlar, alkol ve sigara kullanımındır.

2.1.1.3 Sınıflama

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak çok heterojen hastalıklardır. Dolayısıyla histopatolojik sınıflama, lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonu için önemlidir. Lenfomaları sınıflamada önerilen sistemler Tablo 2.1'de verilmiştir. Tüm bu sistemlerin ortak özellikleri nodüler, foliküler ve küçük lenfoid hücre morfolojisinin yavaş gelişen hastalık ile ilişkili olması; blastik

hücre ve büyük hücrelerin ise kötü prognoz ile ilişkili olmasıdır. Eski sınıflamaların patoloğlar ve klinisyenler arasında ortak tanımlama oluşturamaması ve yayınlanan çalışmaları yorumlamada güçlükler çıkarması nedeniyle sürekli yeni sınıflamaların yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur (27).

Tablo 2.1. 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)
Revize WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması (2008)

Rappaport sınıflaması; infiltrasyon paterni ve hücre morfolojisi göz önüne alınarak yapılmış bir sınıflamadır. İmmünolojik hücre kökenleri ile çelişmesi nedeniyle terk edilmiştir (27).

KİEL sınıflaması, histopatoloji ve sitolojiye dayanarak yapılmıştır. Ancak nodal lenfomalar için yapılmıştır ve ektranodal lenfomalar için uygun bir sınıflama sistemi değildir (27).

Working Formulation sınıflaması, histopatolojik ve sitolojik özelliklere dayanan bir sistemdir. İmmünofenotipik özelliklere göre sınıflama yapılmamıştır (27).

REAL sınıflaması, immünolojik, genotipik, sitogenetik, klinik ve prognostik özellikler kullanılarak oluşturulmuştur. Nodal ve ektranodal ayrımı yapılmıştır. Morfolojik özellikler belirtilmemiş ve farklı kategorilerin derecelendirilmesi yapılmamıştır. Yenelenebilir ve kullanılması kolay bir sınıflamadır (27).

WHO sınıflaması; REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi ve REAL sınıflamasında yeterli veri olmadığı için tahmini olarak belirtilen tanımların kesinleştirilmesi ile oluşturulmuştur. 2008'de revize edilmiştir. WHO sınıflaması Tablo 2.2'de verilmiştir (27).

Tablo 2.2. Lenfoid malignitelerin WHO (2008) klasifikasyonu

B Hücreli	T Hücreli
Prekürsör B neoplasmları	Prekürsör T neoplasmları
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	T lenfoblastik lösemi/lenfoma
B lenfoblastik lösemi/lenfoma (muhtelif genetik anomalilerle birlikte olan form)	Matüre T hücre neoplazmları
Mature B hücre neoplazmları	T hücreli prolenfositik lösemi
KLL/küçük lenfositik lenfoma	T hücreli granüler lenfositik lösemi
B prolenfositik lösemi	Kronik NK hücreli lenfoproliferatif hastalık
Tüylü hücreli lösemi	Agresif NK hücreli lösemi
Splenik marjinal zon lenfoma	EBV pozitif çocukluk T hücreli lenfoproliferatif hastalıkları
Spleniklenfoma (sınıflandırılmayan)	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
Lenfoplasmasitik lenfoma	Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Ağır zincir hastalıkları	Enteropati assosiyе T hücreli lenfoma
Plasma hücre neoplazmları	Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Ekstranodal marjinal zon lenfoma	Subkutan pannikulit benzeri T hücreli lenfoma
(MALT tipi) Nodal marjinal zon lenfoma	Mycosis Fungoides
Foliküler lenfoma	Sezary sendromu
Primer kutaneoz folikül merkez lenfoma	Primer kutaneoz CD30+ T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar
Mantle hücreli lenfoma	Primer kutaneoz gama-delta T hücreli lenfoma
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	Periferik T hücreli lenfoma
T hücre/histositten zengin B hücreli lenfoma	Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma
Primer CNS Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK +)
Bacak tipi primer DBBHL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK -)
İleri yaş EBV pozitif DBBHL	
Kronik inflamasyona eşlik eden DBBHL	
Lenfomatoid granulomatosis	
Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma	
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	
ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma	
Plasmablastik lenfoma	
HHV8 assosiyе multisentrik Castleman hastalığından oluşan DBBHL	
Burkitt lenfoma	
DBBHL ile Burkitt arası ayırım yapılamayan B hücreli lenfoma	
DBBHL ile klasik Hodgkin lenfoma ayırımı yapılamayan lenfoma	

Biyolojik davranışlarına göre NHL; indolent, lokalize indolent, agresif, yüksek derecede agresif olarak gruplandırılmıştır (27). Biyolojik davranışlarına göre NHL grupları Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Biyolojik davranışlarına göre lenfomalar

İndolent Lenfomalar	Foliküler lenfoma
	Küçük lenfositik lenfoma
	Lenfoplazmositik lenfoma
	Mantle hücreli lenfoma
	Splenik marjinal zone B hücreli lenfoma
	Nodal marjinal zone B hücreli lenfoma
	Mikozis fungoides
	T hücreli granüler lenfosit lösemi
Lokalize İndolent Lenfomalar	Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma
	Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Yüksek Derecede Agresif Lenfomalar	Burkitt lenfoma
	Lenfoblastik lenfoma
Agresif Lenfomalar	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
	Periferel T hücreli lenfoma

İndolent lenfomalar, sıklıkla ileri yaşta görülür. Düşük çoğalma hızına sahiptir. Median sağkalımı 10 yıla kadar uzayan nispeten iyi prognoza sahiptir ancak ileri evrelerde genellikle kürabl olamamaktadır. Büyük hücreli lenfomaya dönüşebilirler.

Lokalize indolent lenfomalar, her yaş grubunda görülebilir. Hastalık sınırlı kalmaya eğilimlidir. Tedavi ile kür sağlanabilir.

Agresif lenfomalar her yaş grubunda görülebilir. Tanı anında hastalığın yaygınlığı değişkendir. Yüksek çoğalma hızına sahiptir. Tedavi edilmediklerinde sağkalım kısadır. Tedavi ile %70- 80 tam remisyona ulaşılır.

Yüksek derecede agresif lenfomalar, sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Tanı anında ileri evrededir, kemik iliği ve çevresel kan tutulumu sıktır. Tedavi edilmediklerinde çok hızlı ilerleme gösterirler. Santral sinir sistemi tutulumu sıktır.

NHL’de sık rastlanılan tipler:

a-) Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma: En sık görülen NHL tipidir ve NHL’lerin yaklaşık %30-58’sini oluşturur. Sıklıkla boyun veya abdominal bölge lenf nodları tutulur. Olgularda en sık gastrointestinal sistem olmak üzere %40 oranında ektranodal tutulum görülebilir (28).

Hastalığın agresif seyrine karşın, hastaların başlangıç tedavisine yanıtı genellikle iyidir. Yapılan bir çok çalışmada, uzun süreli takiplerde, hastaların %75-80’inde tam remisyon mevcutken, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı yaklaşık %50 olarak bildirilmektedir (29).

b-) Foliküler Lenfoma: FL, indolent lenfomaların %70’ini, tüm NHL’lerin ise %20’sini oluşturur. FL’lar genelde 50 yaşın üstünde görülür ve tanı konulduğunda hastalık yaygın durumdadır. En sık nodal tutulum ile birlikte splenik ve kemik iliği tutulumu görülür. Yavaş seyirli olmaları nedeniyle ileri evreye rağmen ortalama sağkalım 8–12 yıl arasındadır (30). Spontan remisyon gözlenebilir.

Sitolojik olarak 3 dereceye ayrılır. Derece 1 ve 2 FL’lar indolent seyir gösterirken, derece 3 FL’lar agresif seyredir. FL tanısı için tutulan lenf nodunun eksizyonel biyopsisi esastır. Son yıllarda prognozu belirlemede Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi’nin (FLIPI) kullanılması önerilmektedir (31).

c-) Marjinal Zon B Hücre Lenfomaları: Marjinal zon lenfomalar (MZL) sekonder lenfoid foliküllerin marjinal zonunda bulunan B lenfositlerden köken alan düşük dereceli lenfomalardır. WHO sınıflandırmasına göre MZL’lar; 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 MZL: Kemik iliği ve periferik lenf nodu tutulumunun çok nadir görüldüğü, uzun süre lokalize bir kitle olarak kalan, mukoza ile ilişkili lenfoid dokuyu tutan yavaş seyirli lenfomalardır. En sık rastlanılan ektranodal tutulumlu lenfomalardır.

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 Sjögren ve Hashimoto gibi otoimmün olaylar da etyolojide rol oynayabilir. Gastrik MALT lenfomalı olguların %85’inde midede Helicobacter pylori saptanabilmektedir (32,33). Uygun antibiyotik tedavisi ile H.pylori

eradikasyonu %90 oranında sağlanabilir ve bu tedavi ile gastrik MALT lenfomalı olguların %75'inde regresyon, %50'sinde tam yanıt elde etmek mümkündür (33).

Splenik MZL: Splenomegali ve lösemik yayılım ile karakterizedir. Kemik iliği tutulumu çoğu hastada görülür. Ekstranodal tutulum ve periferik lenf nodu tutulumu çok nadirdir. Splenektomi uzun remisyonla sonuçlanabilmektedir (30).

Nodal MZL: Extranodal ve splenik forma göre daha agresif seyir izler. Yaşam boyu sağkalım süresi 5 yıldan kısadır. %10-20 olgu DBBHL'ye transforme olabilir.

d-) Mantle Hücreli Lenfoma: Mantle hücreli lenfoma (MCL) 'nın tüm NHL'ler içindeki oranı farklı serilerde %2-11 arasında değişmektedir (34,35). Oldukça agresif seyirli ve tedavisi zor bir NHL formudur. Ortalama görülme yaşı 60 olup erkeklerde daha sık görülmektedir. Çoğu olgu tanı anında ileri evrededir (36).

MCL olguları, tipik olarak kliniğe çok sayıda ancak bulky olmayan (2-5 cm) LAP ile başvururlar. Tüm lenfoma alt tipleri arasında en kısa sağkalım süresine sahiptir. Standart tedaviler ile ortalama yaşam süresi 3-4 yıldır. Prognozun ön görülmesi amacıyla yaş, performans durumu, LDH ve lökosit sayısının kullanıldığı Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (MIPI) geliştirilmiştir (37).

e-) Burkitt Lenfoma: Genellikle ilk 2 dekat içerisinde görülen bu alt tip tüm lenfomaların %2'sini oluşturur (38). 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, 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. Multiajan KT protokolleri ile çocuklarda uzun dönem remisyon oranı mükemmel ve sağkalım %85 civarında iken erişkinlerde prognoz hala kötüdür (39).

f-) Erişkin T-Hücreli Lösemi/Lenfoma: Tüm lenfomaların yaklaşık %15'ini oluşturur. Uzakdoğu'da daha sık görülmektedir. HTLV-1 enfeksiyonu ile ilişkilidir (40). KT tedavileri ile tam yanıt oranı ancak %30-40 civarındadır ve ortalama sağkalım 8 ay- 1 yıl arasındadır (41).

g-) Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma: Anaplastik büyük hücreli lenfomalar karsinomlarla karışabilmektedir. Tüm lenfomaların %2-5'ini oluşturur. Bu lenfomalar

çoğunlukla T-hücre orijinlidirler ve özellikle deri olmak üzere ektranodal tutulumla birlikte (30).

2.1.1.4. Tanı

Günümüzde lenfoma gelişimi açısından yüksek risk altındaki bireyleri saptamak için önerilen bir yöntem bulunmamaktadır. Hastalar, lenfadenopati veya hastalıkla ilişkili belirtiler geliştikten sonra tanı alırlar. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeye rağmen, başarılı bir tedavi için kesin patolojik tanı gerekmektedir. Lenfadenopatiden ve mevcut belirtilerle ilişkili dokudan yapılan eksizyonel biyopsi, kesin patolojik tanı için önerilen yöntemdir.

NHL hastalarının büyük bir çoğunluğu en sık servikal veya supraklavikular bölgede bulunan ağrısız lenfadenopati ile başvururlar. Hiler ve mediastinal tutulum HL'ye oranla oldukça azdır. Başlangıçta ektranodal hastalık ile başvuran hasta oranı %40'a kadar çıkmaktadır. Sistemik semptomlar hastaların %25'inden azında görülür.

Sistemik semptomların varlığı genellikle hastalığın derecesi ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Kemik iliği tutulumunda sitopeniler görülebilir. Gastrointestinal sistem en sık tutulan ektranodal bölgedir ve erişkin hastaların %15'inde görülür. En sık mide, daha sonra ince bağırsaklar, kolon ve özefagus tutulur. Karın ağrısı en sık semptom olmakla beraber dispepsi, bulantı ve kanamalar görülebilir. Obstrüksiyon, intusepsiyon ve perforasyon agresif ince bağırsak lenfomalarında görülebilir. Hepatosplenomegali, düşük dereceli B hücre lenfomalarında görülmektedir. NHL'ye sekonder karaciğer tutulumu %26 ile %40 arasında bildirilmiştir (42). Karaciğer ve kemik iliği tutulumu özellikle düşük dereceli lenfomalarda sıktır.

Deri diğer bir sık tutulan ektranodal bölgedir. En sık görülen primer kutanöz tip Mikozis Fungoides'dir. Santral sinir sistemi tutulumunda baş ağrısı, konfüzyon, letarji, hemiparezi, nöbetler ve kranial sinir paralizileri görülebilir (43).

Primer oküler lenfoma santral sinir sistemi lenfomalarının bir tipidir ve %5-15 oranında görülür. Genitoüriner sistem tutulumunda böbrekte kitle, üreteral obstrüksiyon, testis ve overde kitle ve vaginal kanama görülebilir. Yaşlı hastaların testiküler kitlelerinin en sık nedeni NHL'dir. Genç kadınlarda bilateral yüksek dereceli meme lenfomaları genelde hamilelik ile ilişkili olup bu olgularda santral sinir sistemine metastaz sıktır.

Nadir olarak akciğer ve kalp tutulumu da görülür. Öksürük, dispne ve göğüs ağrısı ile başvurabilirler. Mediastenin T lenfoblastik lenfoması ve büyük B hücre lenfomasında

vena kava süperior sendromu görülebilir. Akciğeri en çok tutan lenfoma tipi MALTomadır.

Primer efüzyon lenfoması plevral, perikardial ve abdominal kavitelerde tanımlanabilen tümör kitlesi olmadan bulunmaktadır. Hastalar genelde HIV (+)'tir. Prognoz kötüdür.

NHL'li hasta metabolik ve endokrin patolojiler ile de başvurabilir. Bunlar hiperkalsemi, hiperürisemiye bağlı kalp yetmezliği ve ciddi hipoglisemilerdir.

2.1.1.5. Evreleme

Hastalık yayılımını değerlendirmek için toraks, abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenir. Bir santimetre çapından büyük lenf nodları, hastalık tutulumu olarak kabul edilir (13). Dalak tutulumu, dalakta büyümenin ve dalakta fokal lezyonların izlenmesi ile tanımlanır. Karaciğer tutulumu ise; karaciğerde birden çok lezyonun varlığı veya karaciğer biyopsisi ile gösterilir.

PET/BT, günümüzde lenfomalı hastaların evrelemede güvenle kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ek olarak %30 hastada ilave hastalık bölgesi belirleyebilir. PET/BT radyoterapi alanının belirlenmesi ve cerrahi biyopsinin planlanmasında da özellikle yararlı olabilir.

Tedaviye yanıtın izlemi ve rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için tedavi öncesi PET önerilmektedir (44). Tedavi yöntemi seçiminde klinik evrelendirme önemlidir. HL'de evre ilerledikçe prognoz kötüleşmektedir. Fakat NHL'de evrelemenin prognozla tam bir ilişkisi yoktur (45).

Ann Arbor evreleme sistemi HL için geliştirilmiş olsa da NHL evrelemesinin de temelini oluşturur (Tablo 2.4). Bu sistem hangi hastaların KT, hangi hastaların RT programına alınmaları konusunda yorum yapma olanağı verir (46).

Tablo 2.4. NHL Ann Arbor evreleme sistemi (47).

EVRE	SUBEVRE	AÇIKLAMA
I	I	Bir lenf nodu bölgesi tutulumu
	IE	Tek bir ekstralenfatik lokal bölge tutulumu veya direkt yayılım ile tutulum
II	II	Diyaframın bir tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinde tutulum
	IIIE	Tek bir lenf nodu bölgesi ve tek bir ekstralenfatik bölgenin lokalize tutulumu
III	III	Diafragmanın her iki tarafında tutulum
	III-1*	Diyaframın altındaki hastalık üst abdomen–renal ven üstü tutulum gösteriyorsa (splenik, çölyak ve portal nodlar)
	III-2*	Diyafram altındaki hastalık pelvik/paraaortik/mezenterik/iliak lenf nodu tutulumu gösteriyorsa
	IIIE	Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralenfatik tutulum
IV	IV	Yaygın ekstralenfatik/organ tutulum

A: Sistemik semptom yok

B: Ateş, gece terlemesi veya kilo kaybı var

*X: 10 cm aşan veya mediasteninin 1/3'ünden büyük kitle

E: Sınırlı ekstralenfatik organ tutulumu

S: Dalak tutulumu

(*Cotswolds evreleme sistemine göre eklenmiştir)

2.1.1.6. Prognoz

NHL'de genel olarak tedavi sonrası tam yanıt %60-80 ve ortalama beş yıllık yaşam şansı %55'in üzerindedir (2). Median sağkalım süreleri düşük dereceli lenfomalarda 7 yıl, orta dereceli lenfomalarda 2.5 yıl, yüksek dereceli lenfomalarda ise 1.5 yıldır (46). Ann-Arbor evreleme sisteminin bazı NHL alt tipleri için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ve tedavi sonuçlarını öngörmeye yetersiz kalması nedeniyle, agresif lenfomalar için 1993'te; hastanın yaşı, performans durumu, hastalığın evresi, tutulumu olan ektranodal bölge sayısı, LDH düzeyleri kullanılarak belirlenen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (48). IPI, Tablo 2.5'te ve IPI skorlamasının sağkalıma etkisi Tablo 2.6'da gösterilmiştir (49).

Tablo 2.5. NHL'de IPI skorlama sistemi

Klinik özellik	0 puan	1 puan
Yaş	≤60	>60
Evre (Ann- Arbor)	I-II	III-IV
Ekstranodal bölge sayısı	≤1	>1
Performans statüsü	≤ 1	>1
LDH	Normal	Artmış

Tablo 2.6. IPI skorlamasının sağkalıma etkisi

Prognoz	IPI skoru	2 yıllık sağkalım (%)	5 yıllık sağkalım (%)
Düşük	≤1	84	73
Düşük-orta	2	66	51
Yüksek-orta	3	54	43
Yüksek	>4	34	26

IPI, agresif lenfomalarda olduğu gibi indolent lenfomalarda da geçerlidir. Ancak hastalık biyolojisinde önemli olan diğer faktörleri içermemesi nedeni ile ideal değildir. Yüksek risk sınıflarının belirlenmesi, daha yoğun ve agresif tedavi rejimlerinin uygulanması açısından önemlidir.

FL'ların büyük çoğunluğunun ileri evrede ve ileri yaşta olması nedeni ile IPI kullanılarak yapılan risk ayırımı yetersizdir. Bu nedenle IPI'deki performans durumu yerine hemoglobün değerinin, ekstranodal bölgeler yerine nodal bölgelerin sayısının kullanıldığı Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) skorlaması geliştirilmiştir (13). FLIPI Tablo 2.7'de, sağkalıma etkisi Tablo 2.8'de belirtilmiştir (31).

Tablo 2.7. FLIPI skorlama sistemi

Klinik özellik	0 puan	1 puan
Yaş	≤60	> 60
Ann Arbor evresi	I-II	III-IV
LDH	Normal	Artmış
Hb (mg/dl)	≥12	<12
Nodal bölge sayısı	≤4	>4

Tablo 2.8. FLIPI skorlama sisteminin sağkalıma etkisi

Prognoz	FLIPI skoru	5 yıllık sağkalım (%)	10 yıllık sağkalım (%)
İyi	≤ 1	91	71
Orta	2	78	51
Kötü	≥3	53	36

NHL hastalarında, tedaviye yanıt oranlarına ve sağkalıma etki eden çok sayıda faktör olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda prognoza etkisi bulunan faktörler aşağıda özetlenmiştir.

NHL’de Prognostik Faktörler:

- IPI
 - Evre
 - Yaş
 - LDH
 - Ekstranodal tutulum sayısı
 - Performans durumu
- Anemi
- Bulky hastalık
- CRP
- ESH
- β2 Mikroglobülin
- Sitogenetik
- İmmüfenotip
- Albümin
- Kemik iliği tutulumu

Tedavi öncesi özellikleri ve IPI risk grupları benzer olan B hücreli (B-NHL) ve T hücreli (T-NHL) lenfomalar karşılaştırılmış ve T-NHL’nin, tedaviye yanıt oranlarını ve sağkalımı başlı başına olumsuz etkileyen bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. B-NHL’de %94 oranında bulunan CD 20 pozitifliği, rituksimab tedavisine fırsat sağlar (50).

2.1.1.7. Tedavi

NHL çok heterojen bir hastalık grubu olduğundan tedavi yaklaşımları da farklıdır. Tedavi seçiminde histolojik tip, klinik evre, hastanın fizyolojik durumu ile prognoza etkili diğer faktörler göz önüne alınır. Göreceli iyi prognozla seyreden bazı indolent tiplerde hiç tedavi edilmese bile 10-15 yıl yaşam süresi olabilirken, agresif seyirlielerde tedavi edilmeyen olgular 2-3 ay içinde kaybedilir. Ancak agresif lenfomalarda tedavi ile tam iyileşme olasılığı varken, indolent seyirli tiplerde tedavinin sağkalım süresine katkısı olmaz (46).

İndolent lenfoma tedavisinde hali hazırda genel olarak kabul görmüş, standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. 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 (51). Önerilen kimyasal tedaviler klorambusil, CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizolon), fludarabin veya antrasiklin içeren tedavilerdir. Bütün bu tedavilerin yan etkileri farklı olmasına rağmen, genel sağkalım üzerine etkileri benzerdir (51,52). Tedaviye interferon eklenmesinin yanıt oranlarını arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (53). B hücrelerinin CD20 antijenine karşı geliştirilmiş kimerik bir antikor olan Rituksimab; relaps olan ve tedaviye dirençli CD20(+) B hücreli indolent lenfomalarda tek ajan olarak veya diğer tedaviler ile birlikte kullanıldığında etkili bulunmuştur (52,53). Radyoizotoplarla konjuge edilmiş anti-CD20 monoklonal antikorlar ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) ve ¹³¹I tositumomab (Bexxar) da özellikle rituksimab direnci gösteren veya rituksimab sonrası yineleyen düşük dereceli lenfomaların tedavisinde onaylanmıştır (54,55).

Düşük dereceli lenfomaların aksine orta ve yüksek dereceli lenfomalar, potansiyel olarak kür sağlanabilir olmasına rağmen eğer hasta remisyona girmezse survi kısadır.

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 sağlayabilir (56).

2.1.2. Hodgkin Lenfoma

HL, tedavi ile hastaların kayda değer bir kısmında şifa sağlanabilen hematopoetik/lenfoid dokulara ait tanımlanmış ilk malign hastalık olması sebebiyle önemli bir yere sahiptir (57). Tanı ve tedavi olanaklarının hızla gelişmesi ile de kür şansı %85'lere kadar çıkmıştır (58).

HL ile NHL arasında klinik davranış, tedaviye yanıt ve prognoz açısından önemli farklılıklar vardır. En belirgin farklılıklardan biri HL'nin lenfatik drenaj yoluna uygun olarak sıralı bir şekilde bir lenf bezinden diğerine yayılmasıdır. NHL'de tipik olarak görülen eş zamanlı birçok lenf bölgesinin tutulumu HL için nadirdir.

2.1.2.1. Epidemiyoloji

Genel bir değerlendirme yapıldığında HL, tüm kanser olgularının %1'ini, tüm lenfoma olgularının ise %26'sını oluşturmaktadır. HL hastalarının %41'ini kadınlar, %59'unu erkekler oluşturmaktadır. Amerikan kanser derneğinin tahminlerine göre 2012 yılında ABD'de 9.060 kişi HL tanısı alacak, 1.190 kişi bu kanserden ölecektir (8). HL, karakteristik olarak bimodal bir yaş dağılım eğrisi göstermektedir. 10 yaşından sonra görülme sıklığı giderek artar ve 20'li yaşlarda pik yapar. 45 yaşından sonra ikinci piki oluşturur. Özellikle sosyoekonomik durumu iyi olan genç erişkinlerde HL sıklığı artmaktadır. Hastalık, Nodüler Sklerozan (NS) tip hariç bütün alt tiplerinde erkeklerde daha sık izlenmektedir. NS tip genç kadınlarda daha sık izlenmektedir. Mikst sellüler (MC) tip sıklığında yaş ile birlikte artış görülmektedir. Lenfositten zengin ve fakir alt tipler daha nadir olarak izlenmektedir (59).

Ülkemizde HL'li hastaların, tüm lenfomalı hastaların %23'ünü oluşturduğu, %38'inin kadın, %62'sinin erkeklerden oluştuğu tahmin edilmektedir (1).

2.1.2.2. Etiyoloji

Bugüne kadar yapılan araştırma ve gözlemler sayesinde HL etyolojisinden sorumlu olduğu düşünülen çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Ailesel ve genetik yatkınlık HL etyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Birinci dereceden yakın akrabaları HL tanısı almış bireylerde hastalığın gelişme riski 3 kat daha fazladır. Bu oran genç erişkinlerde daha yüksek iken, yaş ile birlikte azalma göstermektedir (60).

Bugüne kadar HL için spesifik bir gen tanımlanmış değildir. Ancak yüksek riskli HL ailelerinin tarandığı bir çalışmada 4. kromozomun kısa kolunda D4S394 belirleyicisi ile güçlü bir bağlantı olduğu, ayrıca 2. ve 11. kromozomlar ile zayıf bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bulgular resesif geçişli bir kalıtım olasılığını düşündürmektedir (61).

Enfeksiyöz mononükleoz hikayesi olanlarda HL sıklığı normal popülasyona göre 3 kat daha fazladır. EBV ile HL gelişimi arasında bir ilişki olduğu eskiden beri bilinmektedir. EBV genomu, gelişmiş ülkelerdeki HL hastalarının 1/3'de saptanabilmektedir (62). Klasik HL vakalarında %50, NS'da %15-30, MC'de ise %70 oranında EBV pozitifliği mevcuttur (63).

Bazı gözlemsel araştırmalar ağaç, herbisid ve diğer kimyasal madde sektörlerinde çalışan işçilerde HL görülme olasılığının artmış olduğundan bahsetmektedir. Ancak,

mesleki maruziyet ile HL arasında bir ilişki olup olmadığını kesin olarak ortaya koyan, iyi tasarlanmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

2.1.2.3. Sınıflama

NHL'lerdeki sınıflama kargaşası ve sık değişikliklerin tersine HL sınıflaması basit ve kalıcıdır. Son 20 yıl içindeki biyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda 2001 ve 2008 WHO sınıflamalarında HL'nin iki tipten oluştuğu kabul edilmiştir (Tablo 2.9). Bu iki tipin klinik özellikleri, immün fenotipleri, morfolojileri, neoplastik hücrelerin immünglobulin transkripsiyonları ve hücreSEL zeminlerindeki içerikleri farklılık gösterirler (64).

Tablo 2.9. HL'nin histolojik (WHO) sınıflaması

1) Nodüler lenfosit baskın HL
2) Klasik HL
a) Nodüler sklerozan HL
b) Mikst sellüler HL
c) Lenfosit zengin HL
d) Lenfosit fakir HL

HL'nin karakteristik ve tanı koydurucu özelliği olan Reed Sternberg (RS) dev hücreleri ilk olarak Carl Sternberg ve Dorothy 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 (65). RS hücrelerinin monoklonal özellikte B hücreleri olduğu gösterilmiştir.

1) Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma:

Nodüler lenfosit baskın HL (NLBHL), tüm HL olgularının %5'ini oluşturmaktadır (66). NLBHL morfolojik, genotipik ve fenotipik özelliklerinin yanısıra klinik davranışları yönünden diğer HL histolojik alt tiplerinden büyük oranda ayırt edilebilmektedir. Hastalık genellikle unimodal bir yaş dağılımı göstermektedir. NLBHL olgularının genellikle 4. dekatta tepe eğrisi oluşturdukları görülmektedir. Olguların yaklaşık %70'inin tanı anında evre I veya II oldukları dikkati çekmektedir (67).

Hastalık nadiren gruplar halinde lenf nodu tutulumuna neden olmaktadır. NLBHL, genellikle tek bir servikal, aksiller veya inguinal lenf nodunu tutma eğilimindedir.

NLBHL'de tutulmuş lenf nodu çapı, klasik HL'den daha büyüktür ve çap genellikle 2 ila 8 cm arasında değişmektedir. NLBHL, kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir. "B" semptomları olguların %11 kadarında izlenebilir (68).

Karakteristik olarak RS hücreleri sayıca azdır, benign olarak kabul edilen lenfosit ve/veya histiyositler baskındır. Lenfosit & histiyosit hücreleri (popcorn hücreler) adı verilen RS varyantları CD19, CD20, CD22 ve CD 79a gibi B hücre antijenleri pozitif iken CD15 ve CD30 negatiftir.

Hastalık çok yavaş bir seyir göstermekte olup, son derece olumlu bir prognoza sahiptir. Hastalısız dönem oldukça uzundur. Geç relaps yüksek oranda görülmesine rağmen, genellikle tedaviye iyi yanıt vermektedir. Hastalığın tek bir lenf nodunda sınırlı olduğu durumlarda, lenf nodu çıkarıldıktan sonra ek bir tedavi gerekip gerekmediği halen tartışmalı bir konudur. NLBHL nadiren fatal seyredebilmektedir (67).

2) Klasik Hodgkin Lenfoma:

HL olgularının %95'ini oluşturur. Tipik olarak bimodal yaş dağılım eğrisi göstermekte olup ilk tepe eğrisi 10-35 yaş arasında, ikinci tepe eğrisi ise ileri yaş grubundadır (66). Hastaların %55'in de lokalize hastalık vardır (Evre I ve II). Klasik HL sıklıkla servikal bölge lenf nodlarını (vakaların %75'i) tutarken, bunu mediastinal, aksiller ve paraaortik bölge lenf nodları takip etmektedir (64). Hastalar genellikle lokalize ağrısız periferik lenfadenopati ile başvururlar. Ateş, gece terlemesi ve belirgin kilo kaybını içeren sistemik semptomlar (B semptomları) hastaların yaklaşık %40'ında mevcuttur (64,69).

Klasik olarak B ve T hücre fenotipini gösteren antijenler negatiftir. İmmünofenotipik olarak klasik RS hücre fenotipi CD30 (vakaların %85-100'ü) ve CD15 (vakaların %65-90'ı) pozitifliği göstermektedir. Ancak %10-40 vakada CD20 pozitifliği bulunabilmektedir.

a-)Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma: NS tip HL gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. Tüm HL'lerin %40-60'ını oluşturur. En sık gençlerde ve kadınlarda görülür. Mediasten tutulumu karakteristiktir. Histolojik olarak lenf bezini büyük nodüllere bölen kalın kollajen bantların ve 'laküner' hücreler adı verilen bir RS varyantının varlığı ile karakterizedir. Hastalık yavaş seyirlidir (70). Çok fazla kollajen içermesi nedeni ile lezyonların radyolojik görünümü, özellikle de mediastinal lenf bezlerinde yanıtıcı olabilmektedir. Tedavi sonrası bile radyolojik görünümün normale dönmesi yavaş olabilir.

Özetle, hasta metabolik olarak tedaviye yanıt verse bile radyolojik yanıt buna paralel olmaz (71).

b-)Mikst Sellüler Hodgkin Lenfoma: Gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir. Klasik HL'nin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Erkeklerde (%70) daha sık görülür. Tanı esnasında çoğunlukla hastalık evresi III veya IV olup B semptomları mevcuttur. Periferik lenf nodlarının tutulumu sık görülürken mediastinal lenf nodu tutulumu nadirdir (64). Klasik HL'nin Lenfositten zengin (LZ) ve NS alttiplerine göre prognozu daha kötüdür. (65).

c-)Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma: HL'lerin %5-8'ini LZ tip oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Klasik HL'nin en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturmaktadır. Genellikle erken evrede tanı konur. Periferik lenf nodundan başlar, mediasten tutulumu nadirdir. NHL'ye özellikle de DBBHL'ye dönüşme veya nüks gelişme riski diğer histopatolojik alt gruplardan daha fazladır. Buna rağmen 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir (72).

d-)Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma: Son derece nadir görülür. Tüm HL olgularının %5'ini oluşturur. Diffüz fibrozisin ve retiküler yapıların izlenebildiği iki histolojik varyantı mevcuttur. Hastalığın ilerleyişi hızlıdır ve tedavisiz prognoz kötüdür.

2.1.2.4. Klinik Özellikler

HL hastalarının %80-90'ında doktora ilk başvuru nedeni lenfadenopatidir. En sık lenfadenopati yerleşim yeri servikal ve supraklaviküler bölgelerdir. Tutulan lenf nodlarının ağrısız olması ve hassasiyetin bulunmaması en belirgin özellikleridir. HL bir sonraki lenf düğümü bölgesine aşama aşama yayılır. Genellikle gidiş şekli boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur (72).

Dalak tutulumunun gösterilmesi önemlidir. HL'li hastaların %13'ünde dalak tek subdiyafagmatik hastalıktır. Evrendirme laparotomisi ile olguların %26'sında dalak tutulumu belirlenebilir. HL'li hastalarda mevcut olan dalak tutulumu BT ile %59, FDG-PET ile %92 oranında belirlenebilir. FDG-PET'de dalak SUVmax değerinin karaciğer SUVmax değerinden daha yüksek tespit edilmesi dalak tutulumu olarak değerlendirilir (73). Ancak sitokin kullanımı da bu görünüme sebep olabilir. HL'de diffüz hematojen yayılımdan önceki son aşama dalak tutulumudur. Bu nedenle karaciğer tutulumu varsa dalak da mutlaka tutulmuştur. Karaciğer tutulumu %2 sıklıktadır. Karaciğer biyopsisi doğru tanı için tek yöntemdir.

HL olgularının %13'ünde direkt olarak böbrek tutulumu görülebilir. Tutulum diffüz, nodüler formda veya mikroskobik olabilir. HL'de özellikle minimal değişiklik gösteren glomerülonefrit formu en sık görülür.

Akciğer parankiminde hastalık olguların %17'sinde görülür. Mediastinal veya hiler lenf bezleri tutulmadan pulmoner tutulum olmaz. Başta mediastinal tutulumun sık görüldüğü NS HL hastalarında olmak üzere mediastinal tutulumla bağlı olarak solunum sıkıntısı, öksürük ve hemoptizi hastaların başvuru anındaki semptomları olabilirken beraberinde plevral veya perikardiyal efüzyon da izlenebilmektedir.

Kemik iliği tutulumu HL'lı hastaların %5'inde görülür. Anemi, lökopeni veya trombositopeni gelişen ve semptom veren hastalarda kemik iliği tutulumu düşünülmelidir. Kemik iliği fokal odaklar halinde tutulduğu için HL'de birden fazla kemik iliği değerlendirmesi yapılmalıdır. Kemik iliği aspirasyonu tutulumu göstermede yeterli değildir. Biyopsi yapılmalıdır. Kemik tutulumu HL'li olguların %2'sinde belirlenir. Bu tutulum ile birlikte kemik ağrıları mevcuttur.

Ateş, çamaşır değiştirecek özellikte gece terlemesi ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10'unu aşan kilo kaybı 'B semptomları' olarak tanımlanmaktadır. Hastalarının yaklaşık %35-40'ında görülen B semptomları, kötü prognostik faktör olarak bilinmektedir.

HL hastalarında nörolojik paraneoplastik sendromlar oldukça nadirdir. Kemik tutulumu veya vitamin D metabolizması ile ilişkili semptomatik hiperkalsemi izlenebilir. Ürtiker, ihtiyozis, eritema nodozum, eritema multiforme gibi cilt bulguları hastalığa eşlik edebilir.

2.1.2.5. Tanı ve Evreleme

HL hastalığının tanısı uygun dokudan yapılacak histopatolojik inceleme ile konulur. Tanı alan hastalarda tedavi seçimi ve prognoz belirlenmesinde temel dayanak evrelemedir. Hodgkin hastalığı için 1971 yılında geliştirilen Ann Arbor Evreleme sistemi uzun yıllar kullanılmıştır. Ann Arbor sınıflamasında tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınmamıştır. Oysa büyük tümör kitlesi (bulky) kötü prognoz yönünde önemli bir ölçüttür. Günümüzde bu eksikliği gidermek için Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswolds modifikasyonu kullanılmaktadır (Tablo 2.10).

Tablo 2.10. Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswolds modifikasyonu

EVRE-I	Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı tutulumu (örn: dalak, timus, Waldayer halkası)
EVRE-II	Diafragmanın aynı tarafında iki ya da 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 tutulumlu ya da tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı.

X: Akciğer grafisinde torakal çapın 1/3'ünden daha geniş mediastinal kitle ya da 10 cm.'den daha büyük herhangi bir lenf bezi varlığı "bulky" hastalık olarak isimlendirilir ve evre işaretinin yanına "X" harfi konarak belirtilir. Örneğin, Evre IIXA, IIXB gibi.

E: Bir lenf bezinden komşuluk yolu ile hastalığın akciğer, kemik, plevra veya cilde uzanması ileri evre olarak kabul edilmez ve evre IE olarak belirtilir. Yani komşuluk yoluyla ekstranodal yayılım görülmesi E kısaltması ile ifade edilir (IE, IIIE gibi).

A,B: Açıklanamayan 38 °C ve üzeri ateş, gece terlemesi ve/veya son 6 ay içinde vücut ağırlığında %10'dan fazla kayıp olarak belirtilen sistemik belirtilerin yokluğu "A", varlığı ise "B" harfleri ile gösterilir. B semptomları her evre için geçerlidir. Evre yükseldikçe ve her evre içinde B semptomları varlığı söz konusu oldukça prognoz kötüleşmektedir.

S: dalak tutulumunu gösterir.

Ann-Arbor sınıflamasında; Waldeyer halkası, timus, dalak, apendiks ve ince bağırsağın Peyer plakları, ekstralenfatik dokular olarak değil; lenfatik dokular olarak kabul edilir.

2.1.2.6. Prognoz

HL, tedavi ile %80 kür sağlanabilen bir hastalık olmasına rağmen asıl sorun aşırı ve agresif tedavi yaklaşımlarına bağlı ortaya çıkan toksisitelerdir. Tedaviye bağlı artmış morbidite ve mortalite nedeniyle hangi hastaların tedavi edilmesi gerektiğini ortaya koymak için prognostik faktörler önem kazanmıştır.

Evre, HL'de en önemli prognostik faktördür. Evre I ve II'de 5 yıllık hastaliksız sağkalım yaklaşık %90, evre III'te %80, evre IV'te %65'tir. Prognozu belirlemek açısından HL hastaları evreye göre 3 grupta incelenir:

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

Günümüzde erken evre HL (Evre I ve II) için European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve German Hodgkin's Study Group (GHSG)'un prognostik faktörleri, ileri evre HL (Evre III ve IV) için ise International Prognostic Score (IPS) veya Hasenclever skorlama sistemi kullanılmaktadır (74,75). Erken evre HL için kullanılan olumsuz prognostik faktörler Tablo 2.11'de verilmiştir.

Tablo 2.11. Erken evre (Evre I-II) HL'de olumsuz prognostik faktörler

EORTC	GHSG
Bulky mediastinal adenopati	Bulky mediastinal adenopati
ESR>50, (B semptomu yoksa)	ESR>50, (B semptomu yoksa)
ESR>30, (B semptomu varlığında)	ESR>30, (B semptomu varlığında)
Yaş >50	Ekstranodal hastalık
≥ 4 lenf nodu bölgesi tutulumu	≥3 lenf nodu bölgesi tutulumu

GHSG; German Hodgkin's Study Group, EORTC; European Organization for the Research and Treatment of Cancer, ESR; Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Hastada bu bulgulardan en az birinin bulunması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. İleri evre HL için kullanılan IPS skorlama sistemi Tablo 2.12'de verilmiştir (75).

Tablo 2.12. İleri evre (Evre III-IV) HL'de kullanılan IPS skorlama sistemi

Klinik özellik	0 puan	1 puan
Serum albümin (g/dl)	≥4	<4
Hemoglobin (g/dl)	≥10.5	<10.5
Yaş	<45	≥ 45
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Ann Arbor evresi	I-III	IV
Beyaz küre sayımı (10 ⁶ /L)	<15	≥ 15
Lenfositopeni (10 ⁶ /L (%))	≥0.6	< 0.6 (<%8)

Hastada bu bulgulardan ikiden fazlasının bulunması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir.

2.1.2.7. Tedavi

Günümüzde HL hastaları başarılı bir şekilde tedavi edilebilmekte ve hastaların %80'inden fazlasında uzun süreli bir sağkalım, hatta kür sağlamak mümkün olabilmektedir. Evre ve

prognostik faktörler göz önüne alınarak uygulanacak tedavi şeması belirlenmektedir. Evrelere göre tedavi planı Tablo 2.13'te özetlenmiştir (76).

Tablo 2.13. HL'de genel tedavi planı

EVRE	BULKY HASTALIK	TEDAVİ
1A, 2A	Yok	2-3 kür ABVD ve tutulmuş alana RT veya 4 kür ABVD
B semptomlu herhangi bir evre veya Evre 3-4	Yok	6-8 kür ABVD
Herhangi bir evre	Var	4-8 kür ABVD ve tutulmuş alana RT

ABVD: Adriamisin (doksorubisin), bleomisin, vinblastin, dakarbazin.

Erken evre olumlu prognostik faktörlü HL hastaları son zamanlara kadar KT olmaksızın RT ile tedavi edilmekteydi. Bu olguların izlemlerinde yüksek relaps insidansı (%25-30) ve uzun dönem fatal yan etkilerin (ikincil kanser ve kardiyak toksisite) sık olarak gözlenmesi sonucu, bu tedavi yaklaşımı günümüzde terk edilmiştir. Günümüzde erken evre olumlu prognostik özelliklere sahip HL olguları için kısa süreli (2-3 kür) doksorubisin (adriamisin), bleomisin, vinblastin ve dakarbazinden (ABVD) oluşan kombine sistemik KT ile birlikte 20-30 Gy tutulmuş alan RT'si (IFRT) uygulanması önerilmektedir. Böylece bu grup hastalarda hem daha yüksek oranda genel sağkalım (10 yıllık sağkalım %95) elde edilmiş, hem de mortalite oranları artmaksızın tedavi ilişkili komplikasyonlarda belirgin azalma kaydedilmiştir (76).

Erken evre olumsuz prognostik faktörlü HL'nin standart tedavisinde kabul gören yaklaşım IFRT ile birlikte 4 kür KT uygulanması olmuştur. Bu grup hastalarda günümüzdeki standart KT rejimi ABVD protokolüdür (77).

İleri evre HL için yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda, ABVD KT şeması standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Ayrıca IPI skoruna göre 4-7 kötü prognostik faktörü olan ileri evre HL hastalarda BEACOPP (Bleomisin, Etoposide, Adriamisin, Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizolon) tedavi rejiminin kullanılması tavsiye edilmektedir. İleri evre HL hastalığına yaklaşımda, günümüze kadar yapılan çalışmalar göstermektedir ki; tedaviye RT eklenmesi ek bir katkı sağlamamaktadır. Sadece PET pozitif rezidü tümör bölgesine veya bulky kitleye RT uygulaması yararlı olmaktadır (78).

NLBHL’de Evre I ve II vakalar sadece 30 Gy IFRT ile tedavi edilebilir. Tedavide IFRT veya kısa 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. Ayrıca neoplastik hücrelerdeki CD 20 ekspresyonu nedeni ile tedavide rituksimab denenmektedir. Olguların %80’inde sadece rituksimab tedavisi ile tam veya parsiyel remisyon elde edilmiştir. Ancak bu çalışmalardaki izlem sürelerinin kısa olması nedeniyle rituksimabın tedavideki yeri halen tartışılmaktadır.

2.2. 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, birçok görüntüleme yönteminden faydalanılmaktadır.

2.2.1. Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri

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

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle boyun bölgesinde olmak üzere lenf nodu değerlendirilmesinde BT’den daha üstün olsa da göğüs ve batin lenf nodlarında solunum artefaktları sorun oluşturabilmektedir (80). BT beyin ve iskelet sisteminin tutulumunun değerlendirilmesinde de kullanılabilir ancak MRG, yumuşak doku kontrast çözümü gücü en yüksek olan anatomik görüntüleme yöntemi olması nedeni ile bu alanların değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. Ek olarak MRG’nin kemik iliği tutulumunda da değerli olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (81). Son zamanlarda MRG’nin görüntüleme süresinin kısalması nedeniyle sadece santral sinir sistemi veya kemik iliği tutulumunun görüntülenmesinde değil, lenf nodları ve parankimal organlar da dahil olmak üzere tüm vücudun görüntülenmesinde de BT kadar diagnostik olduğu kabul edilmektedir (82). Tüm vücut MRG görüntüleme toplam 15 dakika sürmektedir ve lenfoma evrelemesinde umut vaat eden bir tekniktir (83).

Evrelemede en yaygın kullanılan BT kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir bir morfolojik görüntüleme yöntemidir (84). Ancak küçük lenf nodlarını saptamada ve ektranodal tutulumu göstermede yetersiz kalabilir (85). Ayrıca normal boyutlu bir lenf nodunda da tümörü saptamada ve malign ya da inflamatuvar lenfadenopati ayırımında yetersiz kalabilir. Tedavi sonrası çekilen BT'de malign dokunun fibrotik veya nekrotik dokudan ayrımını yapmak zordur ve dolayısıyla BT sonucu ile tedavi kararı alınamaz. BT'nin nodal ve ektranodal hastalıklardaki sensitivitesi %60-90 arasında bildirilmiştir. (86)

Lenfomalı hastalarda BT'nin malignite kriterleri:

1. Anormal lenf nodu:

- Servikal ve torasik >10 mm
- Abdominal >5 mm
- Pelvik >10 mm
- İnguinal >15 mm

2. Normal boyutlu bir organda anormal kitle ya da yapısal değişiklikler

3. Anormal kontrast tutulumu

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 görüntülenmesi (boyun, toraks, abdomen ve pelvis) yapılmalıdır. Bu alanlar için uygulanacak BT görüntülenmenin her biri hastaya 20-25 mSv doz vermektedir (87).

Bilgisayarlı tomografinin lenfomalı hastaları değerlendirmede limitasyonları:

1. Normal boyutlu yapılardaki patolojik değişikliklerin tanımlanması
2. Çevre doku ile iyi kontrast tutmayan lezyonlar
3. Kemik iliği gibi ektranodal hastalık bölgeleri
4. Tedavi sonrası rezidüel kitledeki tümör hücre aktivitesi

Bu nedenlerle FDG-PET ile fonksiyonel görüntüleme, tedavi sonrası hastayı yeniden evrelemede radyolojik görüntüleme yöntemlerinden daha sık kullanılmaya başlamıştır (88).

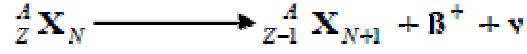
2.2.2. PET/BT

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (89).

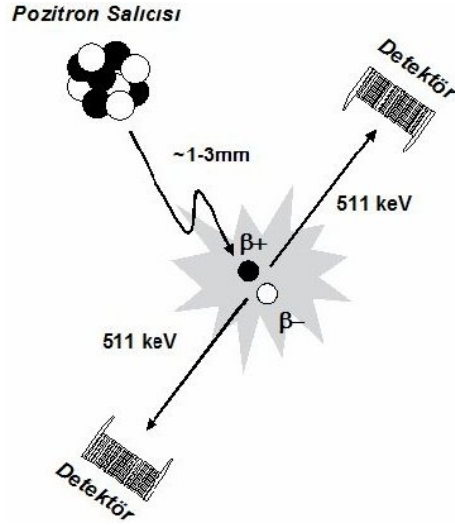
PET’de, diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi, görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak bir radyoaktif maddenin kendisi (radyonüklid) görüntülenecek sisteme uygun bir yoldan tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır (89). PET’de kullanılan radyonüklidler pozitron yayıcı nitelikte olup genellikle düşük atom numaralı, çok kısa yarı ömürlü, doğada bulunmayan ve siklotron adı verilen cihazlarda yapay olarak elde edilen elementlerdir (90). PET tarayıcıları ise hasta çevresine yerleştirilmiş, emisyonları algılayan bir dizi özel dedektörden oluşmuştur (91). PET görüntüleme için kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan karbon, oksijen, flor, azot gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır (89).

Radyoaktif olmayan karbon, azot, oksijen ve flor molekülleri ile aynı fizyolojik ve metabolik yolları izleyen bu moleküller, saldıkları uygun enerjideki ışınlar sayesinde vücut içerisinde takip edilebilmekte ve dahil oldukları fizyolojik ve metabolik yolların moleküler düzeyde görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla pozitron salıcısı radyonüklidlerle yapılan PET görüntüleme çalışmalarında işaretlenmiş glukoz, amino asit, hormon molekülleri veya metabolik prekürsörler kullanılmaktadır. PET’in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Fonksiyonel görüntüleme, uygun yöntem ve görüntüleme ajanları kullanılarak doku perfüzyonunun, glukoz metabolizmasının, reseptör aktivitelerinin görüntülenmesi mümkün olmaktadır (89). Sonuçta, kullanılan radyofarmasötüğün izlemiş olduğu biyokimyasal-metabolik olayın görüntüsü elde edilmiş olur (90).

PET’in temelini oluşturan olay pozitron ışımasıdır. Fazla proton barındıran atomlar elektron yakalama veya pozitron ışıması ile stabil hale gelmektedirler. Pozitron ışıması oluşturabilmesi için izotopun en az 1.02 MeV enerjisinin olması gerekmektedir. Pozitron ışımasının denklemi şöyledir:

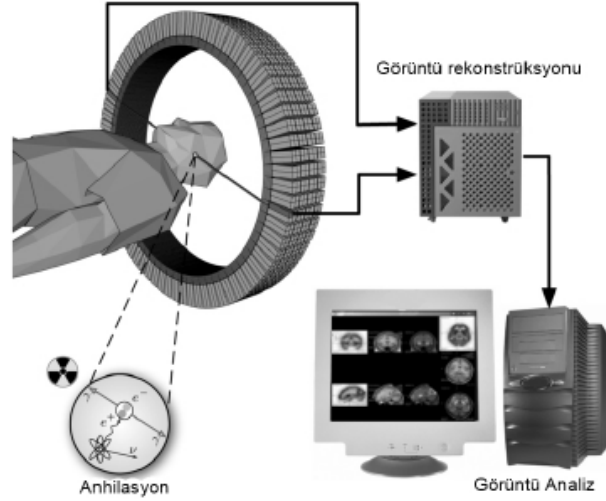


Pozitron elektron ile aynı özelliklerde ancak zıt yüklü olan bir karşı maddedir. Pozitron burada açığa çıkan enerjiyi kinetik enerji olarak kullanır ve dokuda iyonizasyona yol açarak yol almaya başlar. Dokudaki atomların elektronları ile birleşerek pozitroniumu oluşturur. Pozitroniumun ömrü kısa olup, hızla yok olurken 511 keV enerjili ve birbiri ile yaklaşık 180° açıda hareket eden iki adet foton meydana getirir. Bu olaya annihilasyon (yok olma) olayı, oluşan fotonlara da yok olma fotonları denir (92). Bu foton çiftleri PET tarama sistemlerindeki dedektör halkaları içerisine yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilir ve her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki dedektör halkalarca algılanması

PET dedektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmakta olup vücut içerisinde gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon (ışılta) meydana gelmiş olur. Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan, pozisyon belirleme özelliğine sahip foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılarak ve aynı anda da elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir (Şekil 2.2) (93).



Şekil 2.2. PET'in çalışma prensibi

Günümüzde PET tarayıcısı ile birlikte aynı sistem içerisinde BT veya MR içeren, eş zamanlı olarak ve aynı pozisyonda hastanın görüntülenmesine olanak sağlayan sistemler de mevcuttur ve bu sistemler 'Hibrid Sistemler' olarak adlandırılmaktadır (89). Kombine PET/BT 2000'li yılların başlarında üretilmiş olup her iki yöntemin tek başına sağladığı özgüllük ve duyarlılıktan daha fazlası elde edilmektedir (94). PET/BT'nin BT bölümü, artefakt oluşumunu ve hastanın aldığı radyasyon dozunu azaltmak amacıyla genellikle intravenöz kontrast uygulanmadan düşük doz x-ışın tüp akımında (40-80 mAs) gerçekleştirilir. Bir araştırmada düşük doz BT kullanılarak yapılan PET/BT'nin özgüllüğü ve duyarlılığının, tek başına yüksek doz BT (300 mAs)'den daha fazla olduğu tespit edilmiştir (95). Yine de intravenöz kontrast kullanıldığında daha fazla ektranodal tutulum tespit edildiğini ve özellikle karaciğer ve dalakta daha kesin değerlendirmeye imkan sağladığını gösteren araştırmalar da mevcuttur (96). Ancak bütün bunlara rağmen her iki yöntem arasında anlamlı farklılık olmadığı, FDG tutan lenfomaların evrelendirilmesinde intravenöz kontrastsız düşük doz BT kullanılan PET/BT'nin rutinde yeterli olacağı ve böylelikle özellikle çocuk ve genç erişkinlerde radyasyon dozunun kısmen azaltılmış olacağı görüşü benimsenmektedir (96).

PET görüntülemesinde 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 görüntülemesinde en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri ve elde edilmiş yöntemleri Tablo 2.14'te özetlenmiştir (89).

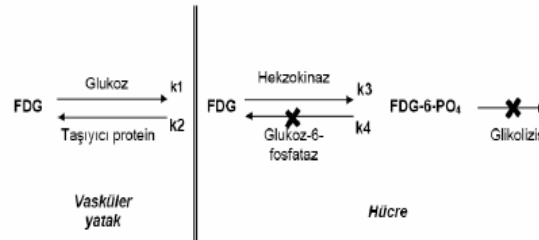
Tablo 2.14. En sık kullanılan pozitron yayan radyonüklidler

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

PET çalışmalarında % 90 oranında ^{18}F (Flor-18) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. ^{18}F 'in fiziksel yarı ömrünün 110 dakika olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. ^{18}F ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) onkolojik PET görüntülemesinde en çok kullanılan ajandır.

FDG'nin malign hücrelerdeki birikimi, artmış hipoksi sonucu artmış glikoliz, glukoz taşıyıcılarının (GLUT-1) over ekspresyonu ve glikolizde belirgin rol oynayan heksokinaz enzim düzeylerinde artışın kombinasyonu sonucu oluşur. Her tümör sisteminde olmamakla birlikte FDG uptake'i, lenfomayı da içeren bazı tümörlerde proliferasyon oranı ile ilişkilidir ve bu çoğalan hücre nükleer antijen işaretleme indeksi ile de kanıtlanmıştır (97). Bu konu oldukça detaylı olarak gösterilmiş olmakla birlikte FDG tutulumunun proliferasyon oranıyla değil, canlı hücre sayısı ile ilişkili olduğunu gösteren karşıt veriler de bulunmaktadır (98).

FDG, bir glukoz analogu olduğundan glukoz transport proteinleri kullanılarak hücrelere alınır. Hücreden çıkışını önlemek için heksokinaz ile fosforile edilir. Fosforile edilen FDG molekülü hücreden çıkamaz. Periferik hücrelerde bu molekülü defosforile edebilen glukoz-6-fosfataz enzimi bulunmamaktadır. Glukozun ikinci konumunda hidroksil grubu bulunmaması nedeniyle glikoliz basamaklarına da ilerleyememektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. FDG uptake'inin değişik basamakları için kompartman modeli

Sonuç olarak FDG, glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokularda daha fazla birikecek ve görüntüleme normal dokulara göre daha yüksek sayım elde edilecektir. Ne yazık ki glukoz metabolizması sadece tümör hücrelerinde artmadığı için FDG tümör için spesifik bir ajan değildir. Sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve apse gibi pek çok inflamatuvar lezyonda da artmış FDG tutulumu izlenir. Bu durum inflamatuvar hücrelerdeki artmış glikoliz hızıyla ilgilidir. Artmış FDG tutulumunun malign bir patolojiye mi yoksa benign patolojilere mi ait olduğunu saptayabilmek için dual faz çalışmaları geliştirilmiştir. Dual faz çalışmalarında, ek olarak geç görüntüleme yapılmaktadır. Bu geç görüntülerde FDG tutulumunun devam etmesi veya artış göstermesi lezyonun malign karakterde olduğuna işaret eder, ancak yine de bu durum kesin değildir (99).

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.

Onkolojik amaçlı FDG-PET görüntülerinin değerlendirilebilmesi için vücuttaki normal FDG dağılımının ve bazı fizyolojik koşullarda oluşabilecek varyasyonların iyi bilinmesi gerekmektedir. FDG enjeksiyonundan 1-2 saat sonra elde edilen tipik bir FDG tüm vücut görüntüsünde beyin, kalp ve üriner kanal en bariz aktivite tutan yerler olarak göze çarpar (90). Vücutta diğer birçok organ ve dokuda FDG'nin fizyolojik veya varyasyonel tutulumları mevcuttur.

FDG'nin fizyolojik dağılım bölgeleri

*Beyin	*Uterin kavite
*Kalp	*Göz kasları
*Dalak ve karaciger	*Tükrük bezleri
*Kas tutulumu	*Vokal kordlar
*Kahverengi yağ dokusu	*Tiroid
*Kemik iliği	*Timus
*Gastrointestinal sistem	*Areola
*Gonadlar	*Çocuklarda büyüme plakları

Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan akut kırıklar da artmış FDG tutulumu gösterebilir. İskelet sisteminin RT yapılan bölgelerinde erken dönemde inflamasyona bağlı olarak artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozu nedeni ile azalmış

FDG tutulumu izlenebilmektedir. Osteodejeneratif eklem ve disk hastalıklarında da artmış aktivite tutulumu saptanabilir. FDG-PET’de kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir. KT sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi gözlenirken, granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış FDG akümüasyonu izlenebilir (89).

Ciddi aterosklerotik hastalıkta, anevrizmalarda ve ayrıca daha yoğun olarak tromboflebitte vasküler sistemde FDG tutulumu görülebilir. Vasküler greftlerde ve kateter portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca FDG tutulumu izlenmesi normal bir bulgu olarak kabul edilmelidir (100).

PET’in en önemli özelliklerinden birisi de tutulum alanlarındaki aktivitenin sayısallaştırılabilmesidir. Belirlenen odakların maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak maksimum standardize edilmiş uptake oranı (SURmax) ya da SUVmax adı verilen bir değer elde edilir. Bu, bir lezyonun artmış ¹⁸F-FDG aktivitesine sahip olup olmadığını gösteren ve malign/benign dokuların ayırımı değerlendirilmede kullanılan kantitatif bir kriterdir (89). 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 (101).

$$SUV=(C_{ROI}/A) \times WT$$

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

Eğer FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterir olsa idi, SUV değeri olarak ‘1’ elde edilecekti. SUV’un 1’den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1’den küçük olması ise azalmış uptake fonksiyonunu yansıtır (102). Kan havuzundan daha yüksek uptake oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir (89).

Lenfomalar PET uygulamalarının en başarılı olduğu maligniteler arasında yer alır. Lenfomalarda PET kullanımı ilk kez 1987 yılında bildirilmiştir (3). Lenfomada evreleme, yeniden evreleme, tedavi yanıtının (erken ve geç dönemde) değerlendirilmesi, radyoterapi

uygulanacak veya biyopsi alınacak bölgenin belirlenmesi gibi birçok konuda klinisyenlere yardımcı olmaktadır.

Lenfomalarda FDG tutulum miktarları farklılık göstermektedir. Bazı lenfoma alt tipleri yüksek miktarda FDG tutulumu gösterirken, bir kısım tümörler hiç FDG tutulumu gösteremeyebilmektedir. Temel olarak indolent lenfomalarda FDG tutulumu düşük düzeyde izlenirken, agresif lenfomalarda tutulum miktarı yüksektir (103). Ancak aynı grup lenfoma hastaları arasında bile değişen düzeylerde FDG tutulumu izlenebilmektedir. Başlıca lenfoma tipleri ve FDG tutulum miktarları Tablo 2.15’te gösterilmiştir (104).

Tablo 2.15. Sık görülen lenfoma tipleri ve SUV tutulum miktarları

Lenfoma tipi	SUV tutulumu
DBBHL	Orta-yüksek
FL	Düşük-orta
MCL	Düşük-yüksek
T hücreli lenfoma	Düşük-yüksek
MZL	Hiç-yüksek *
Küçük lenfositik lenfoma	Düşük-orta
HL klasik	Yüksek
NLBHL	Orta

*MZL’lerin %35’inde hiç FDG tutulumu izlenmemektedir.

2.2.2.1. Lenfomaların Evrelemesinde PET/BT

PET/BT, günümüzde lenfoma hastalarının evrelendirilmesinde güvenle kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca tedavinin takibinde karşılaştırılacak bir baz çalışma bulunması amacı ile de başlangıç PET/BT önerilir. Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ek olarak %30 hastada ilave hastalık bölgesi belirleyebilir. Lenfoma evrelemesinde PET’in duyarlılığı %80 – %100 arasında değişmekte olup en az BT kadar iyidir.

HL’nin evrelendirilmesinde FDG-PET taraması bir çok çalışmada değerlendirilmiş, bu çalışmaların hemen hepsinde PET/BT ile hastanın evresinin değişen oranlarda arttığı veya azaldığı gösterilmiştir. Hasta evresindeki bu değişiklik çoğunlukla artış yönündedir. HL evrelemesindeki değişikliğin önemi, uygulanacak olan tedavide oluşturabileceği farklılıktan kaynaklanmaktadır. Naumann ve arkadaşları HL hastalarında FDG-PET’in

hastaların tedavi kararları üzerindeki etkisini araştırdıkları bir çalışmada, 88 HL hastasının 18'inde (%20) FDG-PET ile hastalık evresinin değiştiğini, bunun sonucu olarak da 16 hastada (%18) tedavi değişikliğine gidildiğini tespit etmişlerdir. Evrelemedeki bu değişiklik, 9 hastada daha yoğun tedaviyi gerekli kılarken, 7 hastada tedavinin hafifletilmesine yol açmıştır (105).

NHL'lerde yapılan alışmalar FDG-PET'in doğruluğunun hastalığın histopatolojik alt tipine bağlı olduğunu göstermektedir. İndolent NHL hastalarına kıyasla agresif NHL hastalarında FDG tutulumunun daha yüksek olduğu saptanmıştır. FDG-PET'in agresif NHL'lerin evrelemede yararlı bir yöntem olduğu değerlendirilirken, indolent NHL'lerdeki değeri daha az ve tartışmalıdır. Bunun nedeni bazen indolent lenfomalarda FDG tutulumunun negatif olabilmesidir (103,106). SUV'un cut-off değeri olarak 10 alındığında FDG-PET, indolent lenfomaları agresif olanlardan %71 sensitivite ve %81 spesifite ile ayırt eder (107).

Ekstranodal hastalığın saptanmasında da PET/BT'nin tek başına BT'ye ystynlğy gösterilmiştir. Moog ve arkadaşları tarafından 81 lenfomalı hastada PET/BT sonuçları değerlendirilmiş, BT'de saptanmayan 24 ekstranodal bölgede PET/BT ile hastalık tespit edilmiştir (108).

PET/BT, lenfomanın kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesinde de faydalıdır. Ancak %10'un altında kemik iliği infiltrasyonu olan diffyzy kemik iliği tutulumunda FDG tutulumunun dşyk olması sebebiyle PET/BT'nin güvenilirliği sınırlıdır.

2.2.2.2. Lenfomalarda Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde PET/BT

Başlangıç tedavisinin amacı tam cevap elde etmek olup, bu uzun bir hastalısız sağkalım sağlayabilir. Tedavi sonrası rezidyel anormallikler lenfomalı hastaların % 64'ünde görülmektedir. Tedaviye cevap, morfolojik görüntüleme yöntemlerinde tümörün boyutunda azalma ile değerlendirilmekte olup aktif tümör ve fibrozis ayırımı yapılamaz; rezidyel tümör kitlesi skar dokusundan ayrılamaz. Bu durum özellikle mediastinal ve abdominal bulky hastalığı olanlarda problem oluşturmaktadır. Tedavi sonrası rezidy kitlelerin sadece %10-20'sinde biyopsi ile lenfomanın halen var olduğu saptanmıştır (109).

FDG-PET dokunun fonksiyonel durumunu gösterdiğinden tedavi sonrası değişikliklerin tanımlanmasında ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha doğru sonuçlar verir. FDG-PET canlı dokuyu nekroz veya fibrozisten ayırır, ancak KT sonrası mikroskopik rezidyel hastalığı ekarte edemez.

Tedavi sonrası negatif PET sonucunun RT gerekliliğini ortadan kaldırıp kaldırmayacağı konusu tartışmalıdır.

FDG tutulumunun değişkenlik gösterdiği veya düşük olduğu bilinen NHL'lerde tedavi yanıtının değerlendirilebilmesi için inisyel PET çalışması zorunludur. "International Harmonization Project" (IHP) lenfoma alt komitesine göre FDG tutulumunun iyi olduğu bilinen lenfomalarda (HL, DBBHL, FL veya MCL) ise tedavi yanıtının değerlendirilebilmesi için inisyel PET çalışması zorunlu değildir. Yine de agresif NHL'lerde de tedavi öncesi inisyel PET çalışması, tedavi sonrası PET'in ve tedavi yanıtının değerlendirilebilmesini kolaylaştıracaktır.

Tedavi sonrası PET çalışmasında orijinal hastalık bölgesinde izlenen FDG tutulumunun pozitif prediktif değeri (PPD) %90'ın üzerinde olup bu hastalarda ileri tedavi yaklaşımları gerekebilir. Orijinal hastalık bölgesi dışında yeni gelişmiş FDG tutulum odakları ise öncelikle enfeksiyöz-inflamatuvar prosesleri düşündürmelidir. Yalancı pozitif sonuçlardan kaçınılması için yeni bir tedaviye başlamadan önce FDG pozitif lezyonların histopatolojik olarak doğrulanması gerekebilir. PET/BT ile lenfomada tedaviye yanıtı değerlendirirken karşılaşılan yanlış pozitif nedenler aşağıda gösterilmiştir.

Lenfomada tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yanlış pozitif nedenler:

- | | |
|---------------------------------|---|
| *Tiroid adenomu | *Nonspesifik lenfadenit |
| *Rebound timik hiperplazi | *Granümatöz lenfadenit |
| *Tokso plazmozis | *Sarkoidoz ve sarkoid benzeri reaksiyon |
| *Tüberküloz | *Epiteloid hücre granülomu |
| *Pnömoni | *Eozinofilik granülom |
| *Radyoterapiye bağlı pnömoni | *Eritema nodozum |
| *İnflamatuvar akciğer hastalığı | *Tedavi öncesi lenfoma infiltrasyonu olan bölgede kırık |
| *Plevral inflamasyon | *Benign foliküler lenf nodu hiperplazisi |
| *Histiositik reaksiyon | *Granülasyon dokusu |
| *Fistül | |

Önceki lenfoma kitlelerinde tam yanıt olup, kontrol PET/BT'de akciğerde yeni izlenen 1,5 cm.den büyük nodüllerde FDG tutulumu varsa inflamasyon kabul edilebilir. Karaciğer veya dalakta 1,5 cm.den büyük rezidüel lezyonlarda karaciğer ve dalaktan daha yoğun FDG tutulumu varsa pozitif, daha düşük tutulum varsa negatif kabul edilir.

Günümüzde lenfomada tedaviye yanıt değerlendirmesi için 2007 yılında geliştirilen IHP yanıt kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.16) (110).

Tablo 2.16. IHP kriterlerine göre lenfomalarda tedaviye yanıt sınıflaması

	FDG Afiniteli İnisyal PET	FDG Afinitesi Düşük İnisyal PET
Tam Yanıt (TY)	FDG tutan tüm lezyonlarda tam regresyon ve kemik iliği biyopsisi negatif	Lenf nodlarının normal boyuta dönmesi ve ektranodal hastalıkta tam regresyon
Kısmi Yanıt (KY)	Lezyonların boyutunda %50'den fazla regresyon ve en az birisinde FDG tutulumu varlığı	Lezyonların boyutunda %50'den fazla regresyon
Progresif Hastalık (PH)	FDG tutan yeni lezyon, FDG tutulumu ile beraber lezyonların boyutunda %50'den fazla artış, Yeni-nüks kemik iliği tutulumu	1.5 cm'den büyük yeni lezyon, Lezyonların boyutunda %50'den fazla artış, Yeni-nüks kemik iliği tutulumu
Stabil Hastalık (SH)	Tam yanıt, parsiyel yanıt veya progresif hastalığa girmeyen grup	Tam yanıt, parsiyel yanıt veya progresif hastalığa girmeyen grup

PET pozitif: Lezyon >2cm ise FDG tutulumu mediastinal kan havuzu aktivitesinden belirgin,

Lezyon <2cm ise FDG tutulumu background aktivitesinden belirgin

Tedaviden sonra PET çekimi için dikkat edilecek bazı hususlar vardır. Gerek kemoterapiden gerekse radyoterapiden sonra erken dönemde inflamatuvar değişiklikler olacağından, buna bağlı olarak yanlış pozitif PET yorumları bildirilmektedir. O nedenle kemoterapiden en erken 2-3 hafta sonra, radyoterapiden en erken 3 ay sonra (6 ay da önerilmektedir) PET çekilmelidir.

2.2.2.3. Lenfomalarda İnterim-PET/BT

Lenfomalar yüksek oranlarda kür elde edilebilen malignitelerden olmasına rağmen, tedavi stratejisi ile ilgili bazı karanlık noktalar mortalite ve morbidite oranlarının artmasına sebep olmaktadır. Bazı iyi prognozlu hastalar, daha ılımlı tedaviler ile kür olabilecekken, gereksiz yere yüksek doz ve agresif tedavilere ve bu tedavilerin toksik etkilerine maruz kalmaktadırlar. Diğer yandan tedaviye cevap vermeyecek kötü prognozlu bazı hastalar ise agresif kemoterapiler ve alternatif tedaviler yerine standart kemoterapilerle tedavi edilmektedir. Erken yanıt değerlendirmesi, iyi prognozlu hastalarda tedavi dozunu en aza indirmeyi, kötü prognozlu hastalarda da yoğunlaştırmayı hedefleyen bir stratejiye imkan tanır (111). Riske dayalı tedavi olarak adlandırılan bu tedavi yönetiminde günümüzdeki en iyi araç, PET/BT ile erken dönemde tedavi yanıtının (kemosensitivite) görüntülenmesidir (112).

Tedavi ortasında çekilen (interim) PET, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım için kuvvetli bir prognostik faktör oluşturmaktadır. Spaepen ve ark. tarafından yapılan bir

çalışmada; agresif NHL’de 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 (107). Bu çalışmayla uyumlu olarak Gallamini ve ark. ileri evre HL hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada; 2. kür KT sonrası çekilen interim-PET’in, İPS’nin prognostik değerini gölgede bıraktığı ve ileri evre HL’nin riske dayalı tedavisinin planlanmasında tek önemli faktör olarak ortaya çıktığı sonucuna ulaşmışlardır (113).

İnterim-PET bulgularına göre tedavinin düzenlenmesi üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir. HL’de BEACOPP’nin ABVD’den daha etkili bir tedavi olduğuna dair bazı kanıtlar varsa da, bu rejim de artmış ani (hematolojik) ve geç (fertilite, myelodisplazi, AML) toksisiteler gösterir. Bu nedenle 6-8 kür BEACOPP’nin tamamına, hatta kök hücre nakli ve yüksek doz kemoterapi gibi daha agresif tedavilere ihtiyaç duyan hastalardan; sadece birkaç kür BEACOPP veya ABVD ile kür olabilen hastaları ayırt edebilmek çok önemli olacaktır. HL’nin riske dayalı tedavisinde üzerinde çalışılan konulardan bazıları şunlardır: Tüm hastaların tedavisine yükseltilmiş BEACOPP ile başlayıp 2 kür sonra interim-PET negatif hastalarda daha hafif (BEACOPP veya ABVD) bir tedavi yöntemine geçmek, tüm hastalara ABVD tedavisi başlayıp 2 kür sonra PET pozitif hastalarda yükseltilmiş BEACOPP tedavisine geçmek, negatif interim-PET’li hastalarda kemoterapi sikluslarının sayısını azaltmak, bleomisin kullanmamak, konsolidatif radyoterapiden vazgeçmek gibi (114).

Kasamon ve ark.nın 59 agresif NHL’li hastada interim-PET’i baz alarak yaptıkları riske dayalı tedavi ile ilgili çalışmada; iki yıllık hastaliksız sağkalımın interim-PET pozitif hastalarda standart tedavilerle tedaviye devam edilince %0-%30 civarında olduğu, otolog kök hücre nakli, kurtarma rejimleri, radyoterapi gibi daha agresif tedavilere geçildiğinde ise %67’ye ulaştığı bildirilmiştir (115).

İnterim-PET değerlendirmesinde esas alınacak kriterler son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardandır. IHP tarafından belirlenen kriterler tedavi sonu değerlendirme için geliştirilmiştir, interim-PET değerlendirmesi için önerilmemektedir. IHP tedavi cevabını araştırırken, interim-PET kemosensitiviteyi araştırır. IHP kriterleri yüksek oranda interim-PET pozitifliğine neden olabilir (110).

Genellikle interim-PET değerlendirmesinde en az bir lenfatik odakta mevcut aktivite, mediasten kan havuzu aktivitesinden daha yoğun ise veya ektranodal bir organda kendi fizyolojik background aktivitesinin üzerinde ise pozitif olarak kabul edilir. Negatif sonuç ise, önceden tutulum gösteren bölgeler dahil olmak üzere hiçbir bölgede patolojik tutulum saptanmaması olarak tanımlanmıştır. Negatif interim-PET'in uzun dönem remisyonu, pozitif interim-PET'in ise hemen her zaman nüks hastalığı gösterdiği bildirilmiştir.

İnterim-PET'de düşük düzeyde rezidüel FDG tutulumu bulunması ise MRU olarak adlandırılmıştır (116). MRU büyük ihtimalle kemoterapi sonrası inflamatuvar cevabı gösterir ancak çok küçük volümlü tümör ekarte edilemez. MRU tanımlaması özellikle yanlış pozitif değerlendirmeleri önlemek için çok önemlidir. Yanlış pozitifliklerin başında inflamatuvar reaksiyon gelmektedir. Kendine özgü histopatolojisi nedeniyle, inflamasyon HL'de özellikle önem kazanmaktadır. HL'de tümörün %1'inden azını Reed-Sternberg hücreleri oluştururken, tümörün geri kalanını ise FDG tutulumundan sorumlu olan çok sayıda benign mononükleer hücre meydana getirir. Bu görünüm neoplastik hücreleri tümörün %90'ından sorumlu olan NHL'de gözlenenenden oldukça farklıdır. Bu nedenle erken evre HL'de interim-PET'deki MRU, düşük olasılıkla hastalığa işaret eder ve iyi prognozu öngörürken (116); ileri evre NHL'de ise tam tersi kötü prognozu öngörmektedir (117).

MRU kavramıyla ilgili son yıllarda çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. 2007'de Gallamini ve arkadaşları MRU'yu mediastinal kan havuzundan hafifçe fazla veya eşit yoğunlukta zayıf bir şekilde devam eden tutulum olarak nitelendirdiler (113). 2008'de Barrington ve arkadaşları karaciğer yoğunluğuna eşit veya daha az yoğunlukta rezidüel bir tutulum olarak önerdiler (118). İnterim-PET'in yorumlanmasındaki farklılıkları ortadan kaldırarak basit, tekrarlanabilir kriterler belirlemek amacı ile 2009 yılında Deauville'de bu konuda tecrübesi olan pek çok uzmanın katıldığı bir panel düzenlendi. Bu panelde 5 skorlu görsel bir skala üzerinde uzlaşmaya varıldı (119).

Deauville PET Kriterleri:

- 1- Background'un üzerinde tutulum yok
- 2- Tutulum \leq mediastinal kan havuzu (MBP)
- 3- Tutulum $>$ MBP fakat \leq karaciğer
- 4- Karaciğer tutulumunun üzerinde ılımlı tutulum

5- Önemli derecede artmış tutulum

Görsel değerlendirilmede skor 1, 2 ve 3 FDG-PET negatif, skor 4 ve 5 pozitif olarak kabul edildi. Negatif interim-PET'in uzun dönem remisyonu, pozitif interim-PET'in ise hemen her zaman nüks hastalığı gösterdiği bildirilmiştir. Skor 3, lokalize HL'da tedavi azaltılması planlandığında pozitif, ilerlemiş HL'da tedavinin kuvvetlendirilmesi planlandığında negatif olarak düşünülebilir (120).

Güncel kılavuzlar interim-PET yorumlanmasında görsel değerlendirmenin yeterli ve uygun olduğunu öne sürse de bazı çalışmalarda kantitatif yöntemlerin de faydalı olduğu gösterilmiştir. Eğer bazal PET yapılmışsa SUVmax azalma oranı (Δ SUVmax) hesaplanabilir ve %66'dan daha fazla olan azalmalar olumlu bir yanıt olarak kabul edilir. Bu hesaplama için bazal ve interim-PET'te en yoğun FDG tutan lezyonların (bunlar aynı lezyon olmak zorunda değildir) SUVmax değerinin farkı bazal PET SUVmax'ına bölünür. Bazal PET'te düşük SUVmax'a sahip hastaların Δ SUVmax'ı %66'dan daha az olabilir ve eğer interim-PET'leri görsel olarak negatif ise olumlu kabul edilir. Δ SUVmax'ı %66'dan daha yüksek olduğu halde interim-PET'i görsel olarak pozitif olan hastalar da olumlu kabul edilir.

2.2.2.4. Lenfomalarda Yeniden Evrelemede PET/BT

Klinik olarak aşikar relaps ortaya çıkmadan önce preklinik dönemde nükslerin FDG-PET ile saptanabilmesi bu hastalara minimal hastalık aşamasında kurtarma KT'si alma imkanı sağlayabilecektir. Yakın zamanda yapılan birçok çalışma F-18 FDG-PET'in yeniden evrelemedeki değerini göstermektedir. Jerusalem ve arkadaşları toplam 752 hastada yapılmış 17 çalışmayı derlemişler ve bu çalışmalarda toplamda PET'in doğruluğunu %88-%91 olarak bulmuşlardır (121). PET'in PPD'i, NHL'de (%100) HL'ye (%74) göre daha iyidir ve negatif prediktif değeri (NPD) ise HL'de (%93) NHL'ye (%83) göre daha iyidir. HL'deki nispeten düşük PPD, muhtemelen HL'deki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığına ve NHL'deki nispeten düşük NPD ise muhtemelen NHL'deki yüksek nüks hızına bağlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma; Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (2012/108) alınarak, Haziran 2008-Ekim 2012 tarihleri arasında Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda PET/BT çalışması yapılan lenfoma tanılı hasta dosyaları taranarak gerçekleştirildi.

Çalışma için lenfoma tanısı histopatolojik olarak kanıtlanmış hastalar taranarak, tedavi öncesi evreleme (PET0), 2-4 kür kemoterapi sonrası kemosensitivitenin belirlenmesi (PET1) ve kemoterapinin tamamlanmasının ardından tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (PET2) amacı ile FDG-PET/BT tetkikleri yapılmış olan 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesinde veya tedavi sırasında radyoterapi alan, tedavi sırasında kemoterapi rejimi değiştirilen ve tedavi sırasında ex olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların dosyaları ve arşiv bilgileri incelenerek B semptomları, performans durumu gibi klinik bilgilerine; tam kan sayımı, sedimentasyon, LDH, albümin gibi laboratuvar bulgularına, histopatolojik ve radyolojik mevcut bilgilerine ulaşıldı. Bulky hastalık olarak 10 cm ve üzerindeki kitleler veya mediastende ise toraks çapının en geniş yerinin 1/3'ünden fazlasını kapsayan kitleler kabul edilmiştir.

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 belirlendi. HL tanılı hastalara, erken evre hastalıkta EORTC kriterlerine; ileri evre hastalıkta ise IPS kriterlerine göre prognostik risk skorlaması yapıldı. NHL tanılı hastalara ise IPI ve FLIPI kriterlerine göre risk skorlaması yapıldı. Daha sonra prognostik risk skorlamasına göre HL'li ve NHL'li hastalar iyi ve kötü prognostik grup olarak belirlendi.

Hastaların takip ve tedavileri NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalları'nda yapılmıştır. Tedavide NHL'li hastalara rituksimab içeren veya içermeyen 6-8 kür CHOP ve benzeri, HL'li hastalara ise çoğunlukla 6-8 kür ABVD kemoterapi protokolleri uygulanmıştır. Kemosensitivite belirlenmesi amacıyla 2-4 kür, ve tedaviye yanıt değerlendirilmesi amacı ile 6-8 kür kemoterapi sonrasında çekilen PET/BT'lerde kemoterapiden sonra en az iki hafta geçmesi beklenmiştir.

3.2. PET/BT Görüntüleme

Hastalar PET/BT görüntüleme için son bir gün içerisinde ağır fiziksel aktiviteden kaçınmış ve en az 6 saat aç olarak randevularına çağrıldı. Hastalara radyofarmasötik enjeksiyonundan önce glukometre (GlucoDr Supersensor) ile parmak ucundan kan şekeri ölçüldü. 5 mg Alprazolam verilerek normal oda ısısı ortamında dinlendirildi. Ayrıca 100 ml Osmolak solüsyon 1000 ml su ile görüntülemeden 30 dakika önce hastaya içirildi. Kan glukoz düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 10-15 mCi ¹⁸F-FDG intravenöz yoldan anjioket yardımıyla enjekte edildi ve enjeksiyondan sonra anjioket 10-20 ml serum fizyolojik ile yıkandı. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötiğin biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için hasta sakin ve rahat bir ortamda, hareket etmemesi söylenerek 45-60 dakika dinlendirildi. Bekleme süresi sonunda hastanın mesanesi boşalttırılarak sırtüstü pozisyonda kollar yanda olacak şekilde PET/BT tarayıcının yatağına yatırıldı. Önce rehber amaçlı topogram görüntüleri, ardından kafa tabanından uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin I.V. kontrastsız BT görüntüleri ve takiben PET görüntüleri alındı. Hastaların PET/BT görüntüleri ortalama 7-8 yatak pozisyonunda, 2 mm'lik kesitler halinde alınarak yaklaşık 25 dakikada tamamlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET/BT görüntülemesi anabilim dalımızda mevcut olan 'Siemens Biograph 6 Hires PET/BT' cihazı ile yapılmıştır. Bu cihaz detektör teknolojisi olarak en son teknolojilerden biri olan Lutesyum Yitrium Silikat Oksit (LYSO) kristallerinden imal edilmiştir. LYSO sintilasyon materyalleri en hızlı bozunma zamanına sahip kristal tiplerinden biridir. Bu sayede hasta çekim süreleri NaI(Tl), Bizmut Germanyum Oksit (BGO), Gadolinyum Silikat Oksit (GSO), gibi diğer kristal türlerine sahip PET cihazlarına göre daha kısa tutulabilmektedir.

Siemens PET cihazı 70 cm çaplı FOV'a (Field of View) sahip olan halka şekilli üç detektör dizisine sahip olup her halka bloğu 48 adet bağımsız sintilasyon blok detektörden oluşmaktadır. Ayrıca her bir blok detektör, duyarlılığının artırılması amacıyla kendi içinde 13x13=169 adet bağımsız kristal parçacığına ayrılmış olup, sistem toplamda 24336 adet bağımsız sintilasyon kristali elemanına ayrılmış olmaktadır. Her bir blok kristal, 4 adet foton çoğaltıcı tüp (PMT) ile sisteme bağlanmıştır. Sistem sadece 3D (3 Dimension- 3 Boyutlu) modunda çalışmaktadır. PET cihazı ayrıca sistemle birleşik olarak çalışan bir BT cihazına da sahip olup, sistemin bilgisayar aracılığı ile her iki sistemden elde edilen görüntüler üst üste çakıştırılarak her iki görüntünün aynı anda yorumlanması sağlanabilmektedir (Resim 3.1). BT, spiral tüp yapısı ile geleneksel BT'lerdeki çekim

sürelerinden çok kısa sürelerde tüm vücut görüntülemeleri yapabilmektedir. Görüntü dilim kalınlıkları 0.6 ile 10 mm arasında oluşturulabilmektedir.



Resim 3.1. Siemens Biograph-6 model HIRES PET/BT cihazı

34 hastadan elde edilen toplam 102 PET/BT görüntüsü iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. FDG-PET/BT görüntüleri tüm vücut projeksiyonu (MIP) ve üç ortogonal planda (aksiyel, koronal ve sagittal) 2 mm'lik kesitler halinde görsel ve kantitatif olarak incelendi. 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 background aktivitesinin üzerinde ise pozitif olarak kabul edildi. Negatif sonuç ise, önceden patolojik tutulum gösteren bölgeler dahil olmak üzere hiçbir bölgede patolojik tutulum saptanmaması durumu olarak tanımlanmıştır. İnterim-PET değerlendirmesinde daha önce tutulum olan alanlarda, tedavi sonrası görüntülerde inflamasyon ile küçük volümlü canlı tümör arasında ayırım yapılamayan düşük dereceli tutulumlar Hutchings tanımlamasına göre (122) Minimal Rezidüel Uptake (MRU) olarak değerlendirildi. PET2 değerlendirmesinde hastalar, IHP yanıt kriterlerine göre tam yanıt (TY), kısmi yanıt (KY), stabil hastalık (SH), progresif hastalık (PH) olarak sınıflandırılmıştır (110).

Kantitatif değerlendirmelerde 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 arasındaki SUV Max değişim oranları aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{SUV Max Değişimi (\%)} = 100 \times \frac{\text{PET0 SUVMax} - \text{PET1 SUVMax}}{\text{PET0 SUVMax}}$$

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. P değeri 0,05'in (%95 CI ile) altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yaş ve SUVmax tanımlayıcı istatistiklerinde veriler ortalama±SD (standart deviasyon) olarak gösterildi. Değerlendirme Kruskal-Wallis Testi ile yapıldı. Evre, bulky kitle, dalak tutulumu, ektranodal tutulum ve prognostik risk skoru n (sayı), yüzde (%) olarak sunuldu. Analiz deskriptif crosstabs ile (Chi-Square Test) yapıldı. PET1'in görsel değerlendirmesi yapılarak, ayrıca PET1 SUVmax değeri ve PET0-PET1 SUVmax değişim oranları belirlenerek interim-PET/BT'nin tedavi sonrası metabolik yanıtı öngörebilme kapasitesi ROC analizi ile değerlendirildi.

İnterim-PET/BT'nin tedavi sonu metabolik yanıtı öngörmesindeki sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

		PET1	
		+	-
PET2	+	GP	YN
	-	YP	GN

GP : Gerçek Pozitif
GN :Gerçek Negatif
YP :Yalancı Pozitif
YN :Yalancı Negatif

Sensitivite : GP / GP + YN

Spesifite : GN / GN + YP

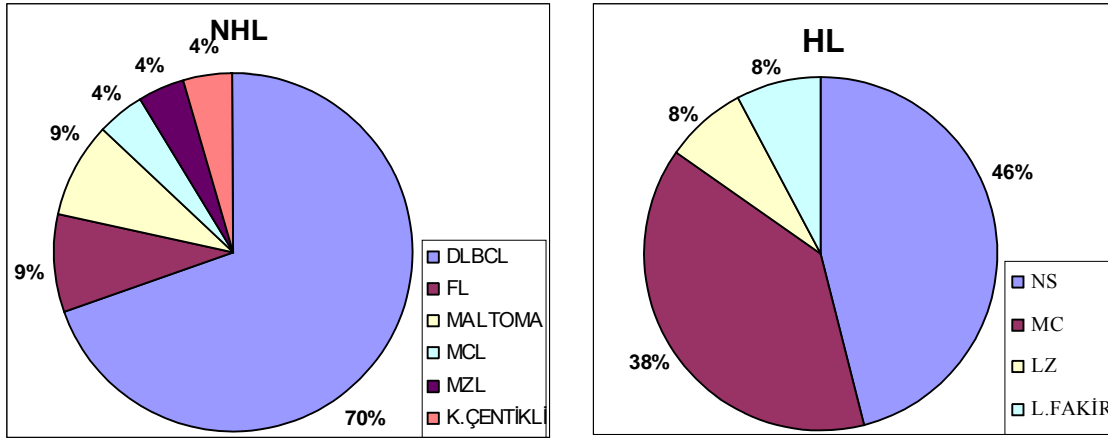
PPD : GP / GP + YP

NPD : GN / GN + YN

4. BULGULAR

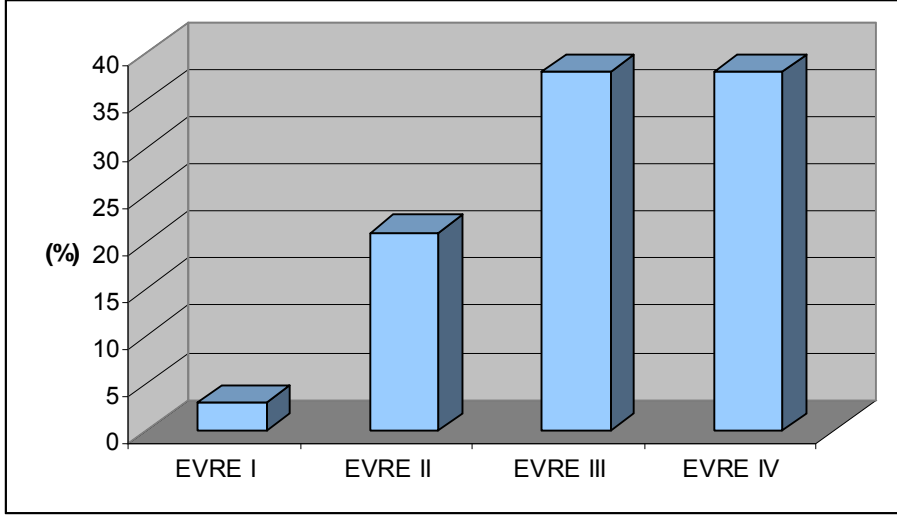
Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 15'i kadın (%44), 19'u erkek (%56) idi. Hastaların yaş aralığı 18-78 olup, yaş ortalaması genelde $46,59 \pm 18,36$, erkeklerde $45,79 \pm 15,97$, kadınlarda $47,60 \pm 21,55$ idi. Histopatolojik tanısı NHL olan 23 hastanın (%68) yaş ortalaması $53,70 \pm 15,38$, HL olan 11 hastanın (%32) yaş ortalaması $31,73 \pm 15,27$ idi. NHL'li hastaların 11'i (%48) kadın 12'si (%52) erkek; HL'li hastaların 4'ü (%36) kadın, 7'si (%64) erkekti.

NHL'li 23 hastanın 16'sı (%70) DBBHL, 2'si (%9) FL, 2'si (%9) maltoma, 1'i (%4) MCL, 1'i (%4) MZL, 1'i (%4) küçük çentikli tipti. HL'li 11 hastanın 5'i (%46) NS, 4'ü (%36) MC, 1'i (%9) LZ, 1'i (%9) lenfositten fakir tipti (Grafik 4.1).

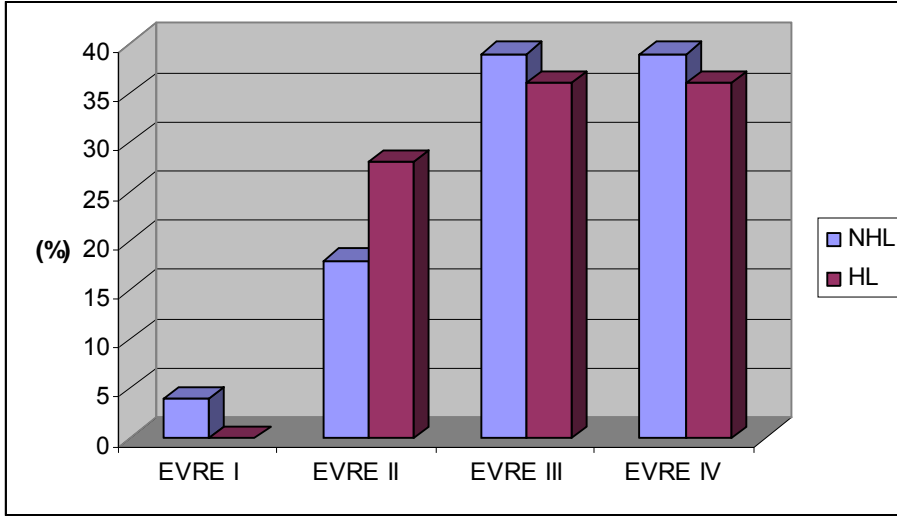


Grafik 4.1. NHL ve HL'li hastaların histopatolojik alt grupları

Ann-Arbor evreleme sistemine göre PET0 bulguları ile hastalar evrelendirildiğinde; toplam 34 lenfoma hastasının 1 tanesi (%3) Evre-I, 7'si (%21) Evre-II, 13'ü (%38) Evre-III, 13'ü (%38) Evre-IV'tü (Grafik 4.2). HL ve NHL'li hastaların evrelendirilmeleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde; NHL'li 23 hastanın 1'i (%4) Evre-I, 4'ü (%18) Evre-II, 9'u (%39) Evre-III, 9'u (%39) Evre-IV'tü. HL'li 11 hasta arasında Evre-1'de hasta bulunmazken, Evre-II'de 3 (%28), Evre-III'te 4 (%36), Evre-IV'te 4 (%36) hasta vardı (Grafik 4.3).



Grafik 4.2. Evrelere göre tüm hastaların dağılımı



Grafik 4.3. Evrelere göre NHL ve HL'li hastaların dağılımı

34 lenfoma hastasının 22'sinin (%65) tanısı nodal bölgelerden, 12'sinin (%35) tanısı ektranodal bölgelerden konulmuştu. Bu ektranodal bölgeden tanı alan 12 hastanın 11'inin tanısı NHL, 1'inin tanısı ise HL'dir. Dolayısıyla NHL'li 23 hastanın 11'i (%48); 11 HL'li hastanın sadece 1'i ektranodal bölgeden tanı almıştı.

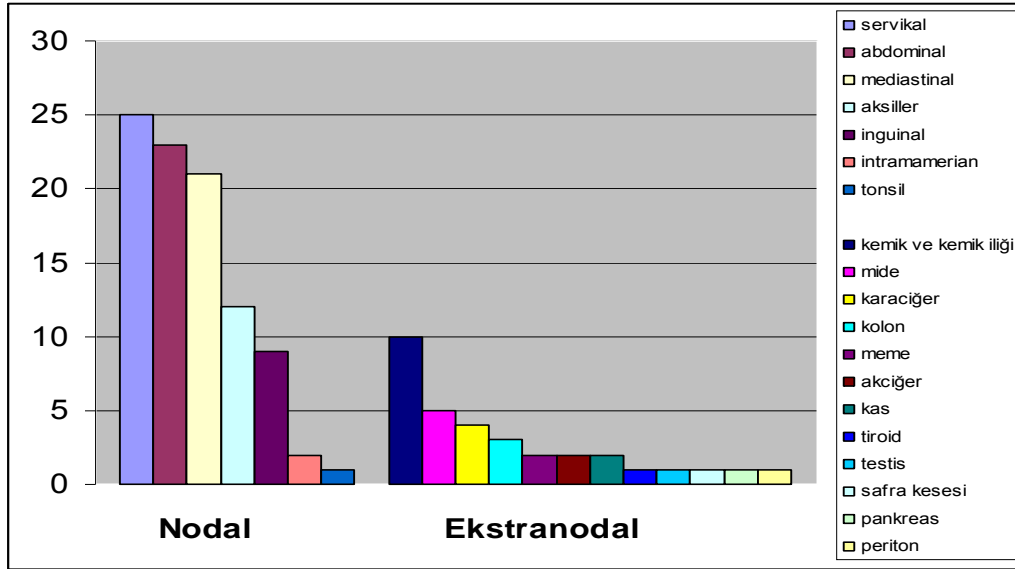
Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın klinik, histopatolojik ve PET/BT bulguları Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik, histopatolojik ve PET/BT bulguları

No	Yaş	Cinsiyet	H/NHL	Alt Grup	Evre	PET-0 SUVmax	PET-1 SUVmax	PET-2 SUVmax	İHP	Prognostik Risk Skoru	PET1 öncesi KT
1	65	E	NHL	DBBHL	IIIIB	27,28	5,38	-	TY	İPİ 2	3-KÜR
2	30	K	NHL	DBBHL	IIB	10,16	-	-	TY	İPİ 0	3-KÜR
3	79	K	NHL	DBBHL	III	31,47	-	-	TY	İPİ 3	3-KÜR
4	31	E	NHL	DBBHL	IIE	15,78	-	-	TY	İPİ 1	2-KÜR
5	38	K	NHL	MALTOMA	IIE	14,55	-	-	TY	İPİ 1	3-KÜR
6	73	K	NHL	DBBHL	IVB	9,99	5,34	8,15	PH	İPİ 4	4-KÜR
7	60	E	NHL	DBBHL	IIIS	14,72	-	-	TY	İPİ 4	4-KÜR
8	52	E	NHL	DBBHL	II	6,78	-	-	TY	İPİ 0	2-KÜR
9	50	E	NHL	DBBHL	IV	31,1	-	-	TY	İPİ 3	3-KÜR
10	75	K	NHL	DBBHL	IV	17,94	8,88	11,01	PH	İPİ 5	4-KÜR
11	25	E	NHL	DBBHL	IVS	23,92	3,16	-	TY	İPİ 3	4-KÜR
12	46	E	NHL	DBBHL	IIIS	22,65	-	-	TY	İPİ 2	4-KÜR
13	67	K	NHL	MZL	IV	5,79	3,8	3,02	KY	İPİ 3	4-KÜR
14	66	E	NHL	DBBHL	IIIX	20,59	9,92	15,76	SH	İPİ 4	3-KÜR
15	42	K	NHL	DBBHL	IV	14,43	-	-	TY	İPİ 3	3-KÜR
16	55	E	NHL	DBBHL	IIIIEBS	11,99	-	-	TY	İPİ 3	3-KÜR
17	74	K	NHL	DBBHL	IIIX	24,69	3,46	-	TY	İPİ 3	4-KÜR
18	57	E	NHL	DBBHL	IIIE	11,24	3,35	4,08	KY	İPİ 2	2-KÜR
19	63	E	NHL	MALTOMA	IIIE	21,57	4,44	8,09	KY	İPİ 4	4-KÜR
20	58	K	NHL	K. ÇENTİKLİ	IE	10,26	-	-	TY	İPİ 1	4-KÜR
21	41	K	NHL	MANTLE C.	IVS	10,61	5,23	2,33	KY	İPİ 2	2-KÜR
22	45	E	NHL	FOLİKÜLER	IV	13,3	-	-	TY	FLİPİ 3	2-KÜR
23	43	K	NHL	FOLİKÜLER	IIIIB	16,3	-	-	TY	FLİPİ 3	3-KÜR
24	22	E	HL	MC	II	11,03	-	-	TY	EORTC 2	3-KÜR
25	28	E	HL	L.ZENGİN	IIB	9,22	-	-	TY	EORTC 1	4-KÜR
26	68	E	HL	NS	II	7,69	-	3,15	KY	EORTC 1	4-KÜR
27	20	K	HL	NS	IVBS	9,44	5,01	8,44	PH	İPS 4	3-KÜR
28	21	K	HL	NS	IVB	9,83	2,23	-	TY	İPS 1	2-KÜR
29	33	K	HL	NS	IIIS	22,63	3,48	-	TY	İPS 1	3-KÜR
30	20	K	HL	MC	IIIIBS	13,86	-	-	TY	İPS 2	3-KÜR
31	18	E	HL	MC	IIIS	8,67	-	-	TY	İPS 1	4-KÜR
32	49	E	HL	NS	IIIS	22,28	-	-	TY	İPS 2	3-KÜR
33	37	E	HL	L. FAKİR	IV	20,73	-	-	TY	İPS 3	2-KÜR
34	33	E	HL	MC	IVBS	23,42	2,42	3,49	KY	İPS 2	3-KÜR

PET0 çalışmasına göre yapılan evrelemede lenf nodu bölgelerinin tutulumu değerlendirildiğinde, 34 lenfoma hastasının 1 tanesinde hiç lenf nodu tutulumu yoktu. Hastaların 25'inde servikal, 23'ünde abdominal, 21'inde mediastinal, 12'sinde aksiller, 9'unda inguinal, 2'sinde intramamerial lenf nodu, 1'inde tonsil tutulumu mevcuttu.

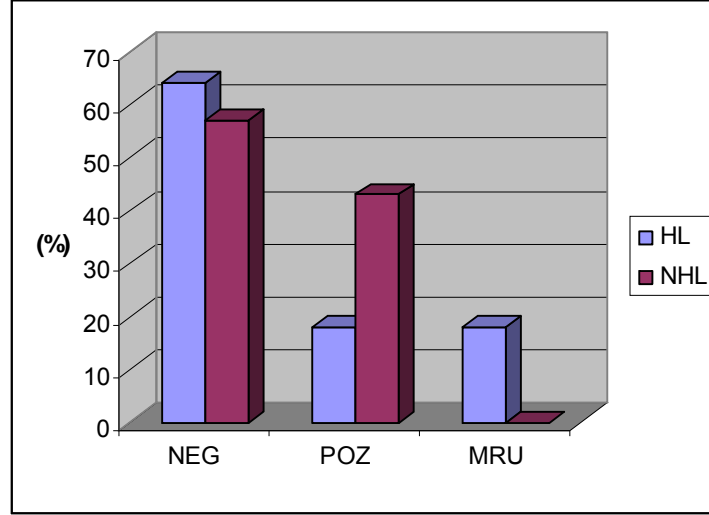
PET0 çalışması ektranodal tutulum açısından değerlendirildiğinde, 34 hastanın 20 tanesinde (%59) ektranodal tutulum mevcuttu. NHL'li 23 hastanın 16'sında (%70); HL'li 11 hastanın ise 4'ünde (%36) ektranodal bölge tutulumu mevcuttu. Ektranodal bölge tutulumu olan hastaların; 10'unda kemik ve kemik iliği, 5'inde mide, 4'ünde karaciğer, 3'ünde kolon, 2'sinde meme, 2'sinde akciğer, 2'sinde kas, 1'inde tiroid, 1'inde testis, 1'inde safra kesesi, 1'inde pankreas, 1'inde yaygın periton tutulumu vardı (Grafik 4.4).



Grafik 4.4. Bazal PET/BT çalışmasında nodal ve ektranodal bölge tutulum alanları

İnterim-PET/BT çalışmasında, hastalar görsel olarak PET pozitif, PET negatif ve MRU olarak değerlendirildi. PET pozitif kabul edilen hastalar; fizyolojik FDG uptake alanları dışındaki en az bir lenfatik odakta mediasten kan havuzu aktivitesinden daha yoğun aktivite olanlar veya ektranodal bir organda kendi fizyolojik background aktivitesinin üzerinde tutulum gösteren hastalardı. Negatif kabul edilen hastalar, PET0'da tutulum gösteren bölgeler dahil olmak üzere hiçbir bölgede patolojik tutulum göstermeyen hastalardı. MRU olarak değerlendirilen hastalar ise PET0'da tutulum olan alanlarda, interim-PET/BT görüntülerinde inflamasyon ile küçük volümlü viable tümör arasında ayırım yapılamayan düşük dereceli tutulum gösteren hastalardı. Buna göre 34 lenfomalı

hastanın 12'si (%35) PET1 pozitif, 20'si (%59) PET1 negatif, 2'si (%6) ise MRU olarak değerlendirildi. NHL'li 23 hastanın 10'u (%43) PET1 pozitif, 13'ü (%57) PET1 negatiftir. NHL'li hastaların hiçbiri MRU olarak değerlendirilmedi. HL'li 11 hastanın ise 2'si (%18) PET1 pozitif, 7'si (%64) PET1 negatif, 2'si (%18) ise MRU olarak değerlendirildi (Grafik 4.5). PET1 bulgularına göre lezyonların negatifleşme oranı açısından HL ve NHL hastaları arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$).



Grafik 4.5. NHL ve HL'li hastalarda PET1 negatif, pozitif ve MRU dağılımı

PET1 pozitif tespit edilen 12 hastanın 10'u NHL (7 DBBHL, 1 MZL, 1 MCL, 1 maltoma); 2'si HL (2 NS)'idi. Bu 12 hastanın ortalama yaşı $54,91\pm 19,82$ idi. Ayrıca bu 12 hastanın tamamı ileri evre (Evre III-IV) olup, 3'ünde (%25) bulky kitle, 4'ünde (%33) dalak tutulumu, 8'inde (%75) ektranodal tutulum, 8'sinde (%67) uluslararası prognostik risk skorlamalarına göre yüksek risk vardı.

PET1 negatif tespit edilen 20 hastanın 13'ü NHL (9 DBBHL, 2 FL, 1 maltoma, 1 küçük çentikli); 7'si HL (3 MC, 2 NS, 1 LZ, 1 lenfositten fakir) idi. Bu 20 hastanın ortalama yaşı $43,55\pm 16,13$ idi. Ayrıca bu 20 hastanın 12'si (%60) ileri evre (Evre III-IV) olup 3'ünde (%15) bulky kitle, 4'ünde (%20) dalak tutulumu, 10'unda (%50) ektranodal tutulum, 11'ünde (%55) uluslararası prognostik risk skorlamalarına göre yüksek risk vardı.

PET1 MRU olarak değerlendirilen 2 hastanın ikisi de HL (1'i NS, 1'i MC) idi. Yaş ortalamaları 27'idi. İki hasta da ileri evre (Evre IV) olup, birinde bulky kitle, diğerinde dalak tutulumu, her ikisinde de ektranodal tutulum mevcutken uluslararası prognostik risk skorlamalarına göre yüksek risk ikisinde de yoktu.

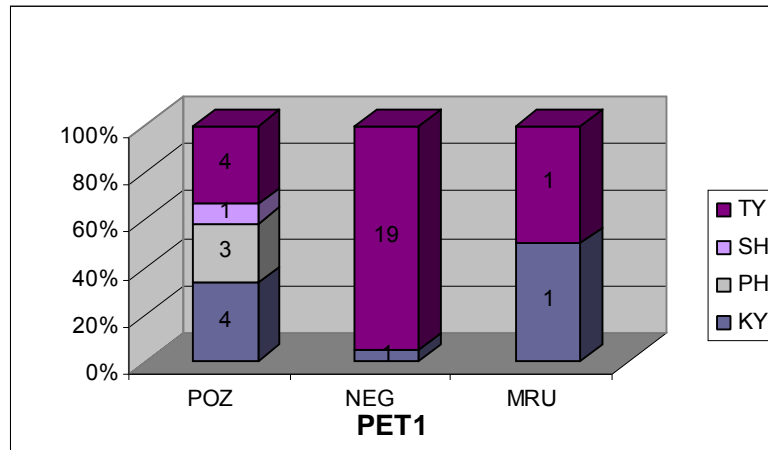
PET1 pozitif hastalarda tespit edilen yaş ortalaması (54,91±19,82) ile PET1 negatif hastalarda tespit edilen yaş ortalaması (42,04±16,20) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. (p=0,049).

Evre açısından PET1 pozitif hastalar (%100'ü ileri evre) ve negatif hastalar (%36 erken, %64 ileri evre) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,017).

Bulky kitle, dalak tutulumu, ektranodal hastalık ve prognostik risk skoru açısından PET1 pozitif ve PET1 negatif hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05).

PET0'da saptanan SUVmax değerlerinin ortalaması 16,06±7,06 olup, 5,79-31,47 aralığında ölçülmüştür. Ayrıca PET1 pozitif ve negatif hastaların PET0 SUVmax'ları ayrı ayrı ölçülüp sırasıyla sırasıyla 17,14±7,29 ve 15,46±7,03, bulundu. PET1 pozitif ve negatif olan hastalar arasında PET0 SUVMax değerleri açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi. (p=0,517.)

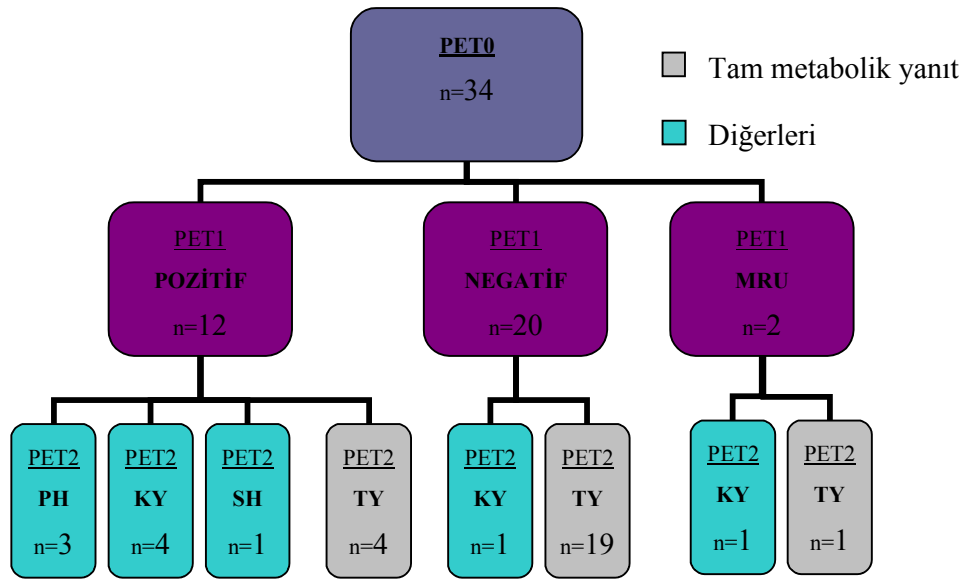
Kemoterapinin tamamlanmasından sonra (6-8 kür) hastalara uygulanan PET2 çalışmaları tedaviye yanıtın belirlenmesi amacı ile değerlendirildi. Buna göre 34 hastanın 10'unda (%29) PET2'de patolojik düzeyde FDG tutulumu mevcutken (7 NHL, 3 HL), 24'ünde (%71) PET2'de tüm tutulumlar kaybolmuştu. Bu 24 hasta (16 NHL, 8 HL) IHP kriterlerine göre TY olarak değerlendirilmiştir. FDG tutulumu halen mevcut olan 10 hastanın ise 3'ü PH (2 NHL, 1 HL), 6'sı KY (4NHL, 2 HL), 1'i SH (NHL) olarak değerlendirilmiştir. PET1 pozitif, negatif ve MRU hastaların IHP kriterlerine göre tedaviye yanıt yüzdeleri Grafik 4.6'da verilmiştir.



Grafik 4.6. PET1 pozitif, negatif ve MRU hastaların PET2'ye göre tedaviye yanıt yüzdeleri

PET2’de patolojik FDG tutulumu olan 10 hastanın (7 NHL, 3HL) 8’i (7 NHL, 1 HL) aynı zamanda PET1’de de pozitif. Geriye kalan 2 hastanın biri (NHL) PET1’de negatifken PET2’de bazal çalışmada tutulum olan intraabdominal lenf nodlarının birinde tekrar FDG tutulumu saptanmıştı. Diğer hastada (NHL) ise PET1’de MRU olarak değerlendirilen mediastinal lenf nodlarında PET2’de artmış FDG tutulumu saptanmıştı.

PET2’de patolojik FDG tutulumu olmayan 24 hastanın (16 NHL, 8 HL) 19’u (13 NHL, 6 HL) aynı zamanda PET1’de de negatif. Kalan 5 (3 NHL, 2 HL) hastanın 4’ü (3 NHL, 1 HL), PET1’de pozitif olarak değerlendirilmiş olan hastalardı. PET2’de patolojik FDG tutulumu olmayan bir hasta ise, PET1’de mediastindeki rezidüel kitlesinde sınırdan FDG tutulumu tespit edilerek MRU olarak değerlendirilen HL tanılı hastaydı. Tüm hastaların, NHL’li hastaların ve HL’li hastaların görsel değerlendirme ile PET1 ve PET2 sonuç şemaları sırasıyla Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’te verilmiştir.



Şekil 4.1. Tüm hastaların PET1 ve PET2 sonuç şeması

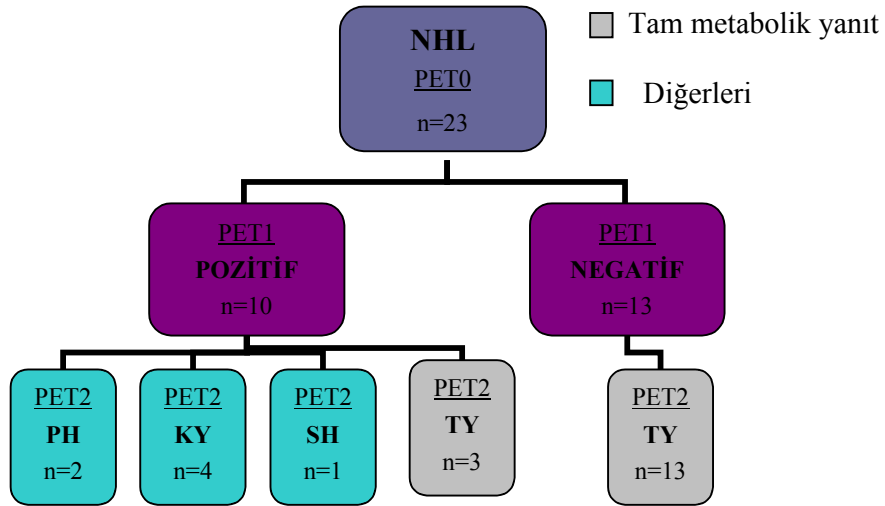
PET2’de FDG tutulumu tespit edilen 10 hastanın 6’sı NHL (4 DBBHL, 1 MZL, 1 maltoma); 4’ü HL (3 NS, 1 MC)’idi. Bu 10 hastanın ortalama yaşı 56,30±18,60’dı. Ayrıca bu 10 hastanın 9’u (%90) ileri evre (Evre III-IV) olup, 3’ünde (%30) bulky kitle, 2’sinde (%22) dalak tutulumu, 7’sinde (%70) ektranodal tutulum, 7’sinde (%78) uluslararası prognostik risk skorlamalarına göre yüksek risk vardı.

PET2’de tam yanıt tespit edilen 24 hastanın 16’sı NHL (12 DBBHL, 2 FL, 1 maltoma, 1 küçük çentikli); 8’si HL (3 MC, 3 NS, 1 LZ, 1 lenfositlen fakir) idi. Bu 24 hastanın ortalama yaşı $42,54 \pm 17,03$ idi. Ayrıca bu 24 hastanın 17’si (%71) ileri evre (Evre III-IV) olup 5’inde (%21) bulky kitle, 6’sında (%25) dalak tutulumu, 13’ünde (%54) ektranodal tutulum, 12’sinde (%50) uluslararası prognostik risk skorlamalarına göre yüksek risk vardı.

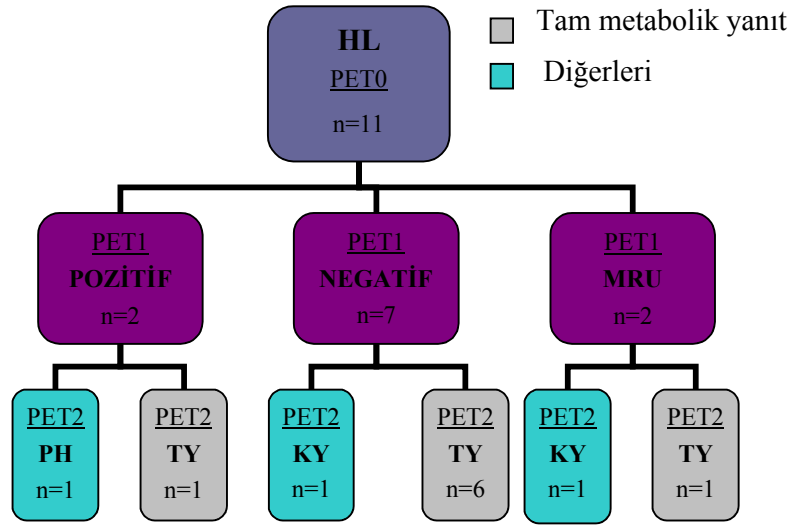
PET2’de tedaviye tam yanıt veren hastalarda tespit edilen yaş ortalaması ($42,54 \pm 17,03$) ile patolojik FDG tutulumu izlenen hastalarda tespit edilen yaş ortalaması ($56,30 \pm 18,60$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. ($p < 0,045$).

Evre, bulky kitle, dalak tutulumu, ektranodal hastalık, prognostik risk skoru açısından PET2 pozitif ve PET2 negatif hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

PET2’de tedaviye tam yanıt veren hastalar ve diğer hastaların PET0 SUVmax’ları ayrı ayrı ölçülüp sırasıyla $16,98 \pm 7,24$ ve $13,82 \pm 6,39$ bulundu. Bu hastalar arasında PET0 SUVMax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi. ($p = 0,241$).



Şekil 4.2. NHL’li hastaların PET1 ve PET2 sonuç şeması



Şekil 4.3. HL’li hastaların PET1 ve PET2 sonuç şeması

İnterim-PET’de MRU olarak değerlendirilen HL tanılı iki hasta PET1 negatif hasta grubuna dahil edildi. Tablo 4.2’de görsel değerlendirme ile PET1 ve PET2’de elde edilen pozitif ve negatif hasta sayıları verilmiştir. Elde edilen pozitif ve negatif hasta sayıları ile görsel olarak değerlendirilen interim-PET’in tedavi sonrası metabolik yanıtı öngörmedeki sensitivite, spesifite, PPD ve NPD’i hesaplandı.

		PET1	
		+	-
PET2	+	8	2
	-	4	20

Tablo 4.2. Görsel değerlendirme ile PET1, PET2 pozitif ve negatif hasta sayıları

Görsel değerlendirme ile PET1’in tedavi sonu metabolik yanıtı öngörmedeki sensitivitesi %80, spesifitesi %83, PPD’i %67, NPD’i %91 olarak hesaplanmıştır. PET1 görsel değerlendirme ile PET2’yi öngörmeye 4 hastada yalancı pozitif, 2 hastada yalancı negatif sonuç vermiştir.

PET1'in PET2'yi öngörmedeki değerini belirlemek için görsel değerlendirilmenin yanı sıra kantitatif değerlendirme de yapıldı. Bunun için PET0-PET1 SUVmax değişim oranı ve PET1 SUVmax değerleri incelendi. PET0-PET1 SUVmax değişim oranının %66 cut-off değeri ile PET1, PET2 pozitif ve negatif hasta sayıları Tablo 4.3'te, PET1 SUVmax'ının 4 g/ml cut-off değeri ile PET1, PET2 pozitif ve negatif hasta sayıları Tablo 4.4'te verilmiştir.

		PET1	
		+	-
PET2	+	6	4
	-	0	24

Tablo 4.3. PET0-PET1 SUVmax değişim oranının %66 cut-off değeri ile PET1, PET2 pozitif ve negatif hasta sayıları

PET0-PET1 SUVmax değişim oranında cut-off değeri %66 alındığında PET1'in tedavi sonrası metabolik yanıtı öngörmedeki sensitivitesi %60, spesifitesi %100, PPD'i %100, NPD'i %86 olarak hesaplanmıştır. Bu yöntemle PET1, PET2'yi öngörmeye 4 hastada yalancı negatif sonuç vermiştir, ancak hastaların hiçbirinde yalancı pozitif sonuca ulaşılmamıştır.

		PET1	
		+	-
PET2	+	6	4
	-	1	23

Tablo 4.4. PET1 SUVmax'ının 4 g/ml cut-off değeri ile PET1, PET2 pozitif ve negatif hasta sayıları

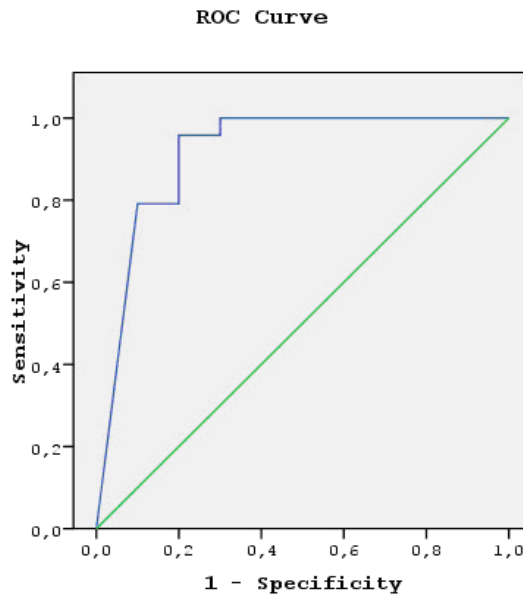
PET1’de saptanan SUVmax’ın cut-off değeri 4 g/ml alındığında PET1’in tedavi sonrası metabolik yanıtı öngörmedeki sensitivitesi %60, spesifitesi %96 PPD’i %86, NPD’i %85 olarak hesaplanmıştır. Bu yöntemle PET1, PET2’yi öngörmeye 1 hastada yalancı pozitif, 4 hastada yalancı negatif sonuç vermiştir.

Her üç yöntemle (görsel değerlendirme, PET0-PET1 SUVmax değişim oranı ve PET1 SUVmax değeri) elde edilen sonuçlar Tablo 4.5’te verilmiştir.

	PPD	NPD	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE
Görsel Değerlendirme	67	91	80	83
PET0-PET1 SUVmax değişim oranı (cut-off %66)	100	86	60	100
PET1 SUVmax (cut-off 4 g/ml)	86	85	60	96

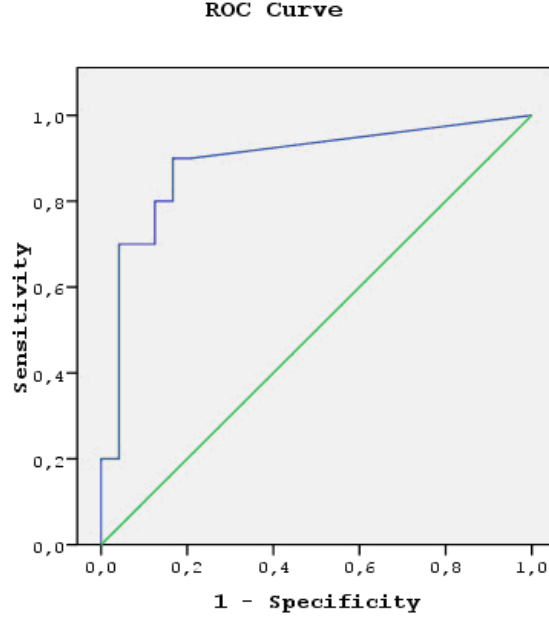
Tablo 4.5. Görsel ve kantitatif yöntemlerle elde edilen sonuçlar

PET1’in PET2’yi öngörmeye PET0-PET1 SUVmax değişim oranı (cut-off %66)’nın ROC (Receive Operating Characteristic) analizi ile eğri altında kalan alanı 0,915 ve $p=0,000$ anlamlılık seviyesindeydi (Grafik 4.7). ROC eğrisi altında kalan alanın 0,80 ve üzerinde olması istenir. 0,80-0,90 arasında ayırım gücü iyi; 0,90 üzeri mükemmel kabul edilir. Bu çalışmada 0,915’dir ve ayırım gücünün mükemmel düzeyde olduğunu gösterir.

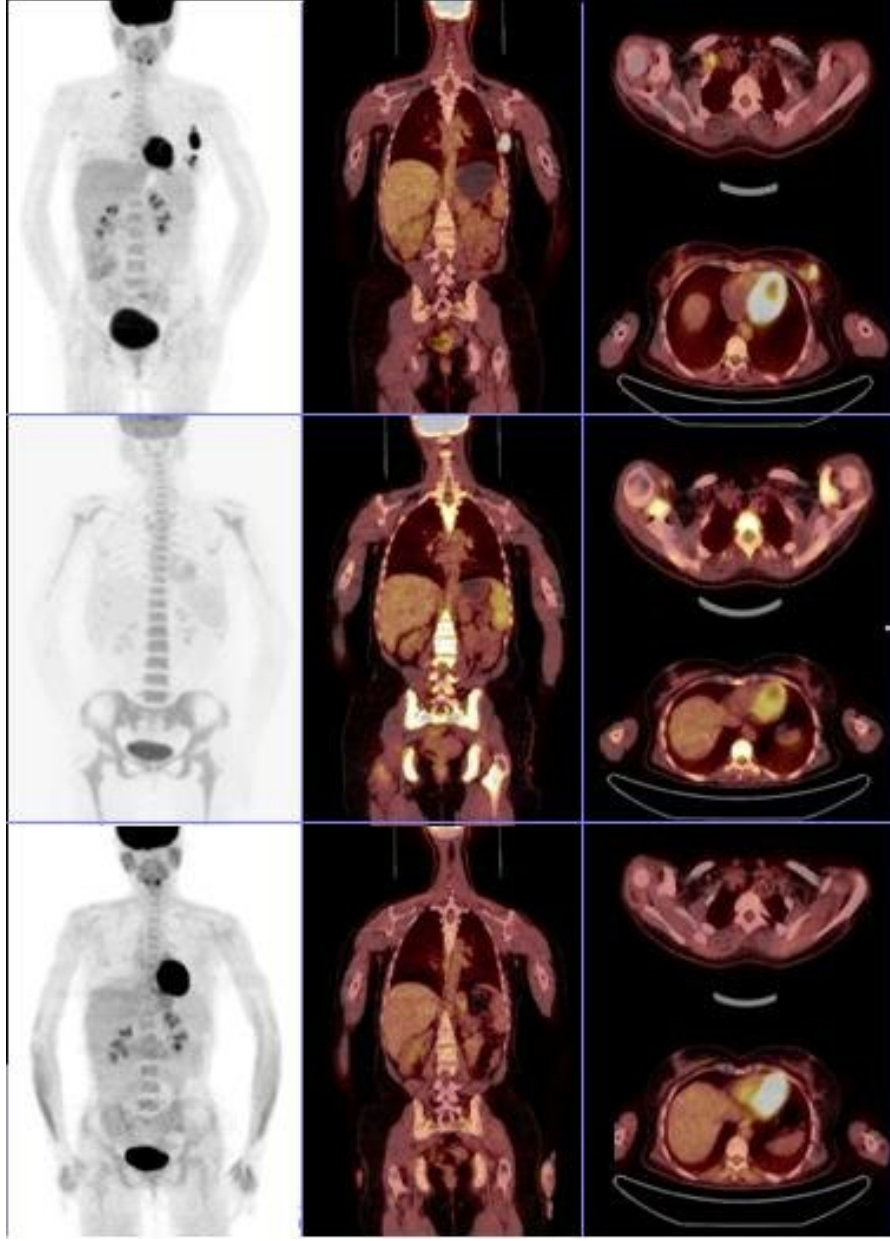


Grafik 4.7. PET0-PET1 SUVmax değişim oranının ROC eğrisi

PET1'in PET2'yi öngörmekte PET1 SUVmax değeri (cut-off 4 g/ml)'nin ROC analizi ile eğri altında kalan alanı 0,89 ve $p=0,000$ anlamlılık seviyesindeydi (Grafik 4.8). 0,89 olan eğri altında kalan alan ayırım gücünün mükemmel yakın iyi olduğunu gösterir.



Grafik 4.8. PET1 SUVmax değerinin ROC eğrisi



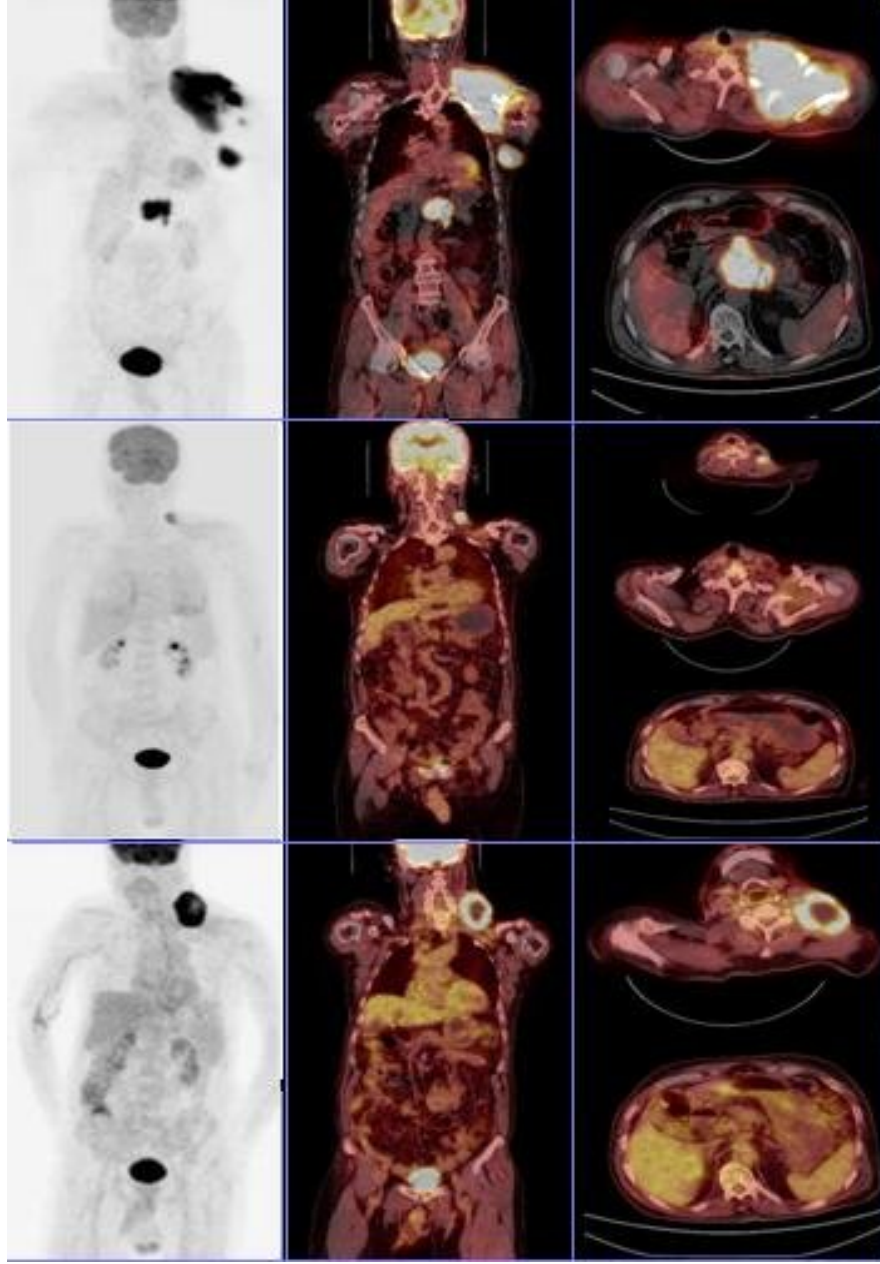
Resim 4.1. 5 No'lu hastaya ait PET/BT görüntüleri

38 yaşında NHL (maltoma) tanılı Evre 2E bayan hasta.

PET0 (Üst sıra): Sağ supraklavikuler bölge ve sol aksillada artmış metabolik aktivite gösteren lenf nodları, ayrıca sol memede artmış metabolik aktivite gösteren lenfoma tutulum alanları izleniyor.

PET1 (Orta sıra): 3 kür KT'nin ardından yapılan interim PET/BT'de artmış metabolik aktivite gösteren tüm lezyonların kaybolduğu, iskelet sisteminde ise kemik iliği aktivasyonuna bağlı diffüz FDG tutulumu bulunduğu izleniyor.

PET2 (Alt sıra): Tedavinin tamamlanmasının ardından yapılan PET/BT'de tüm vücutta fizyolojik FDG dağılımı izleniyor.



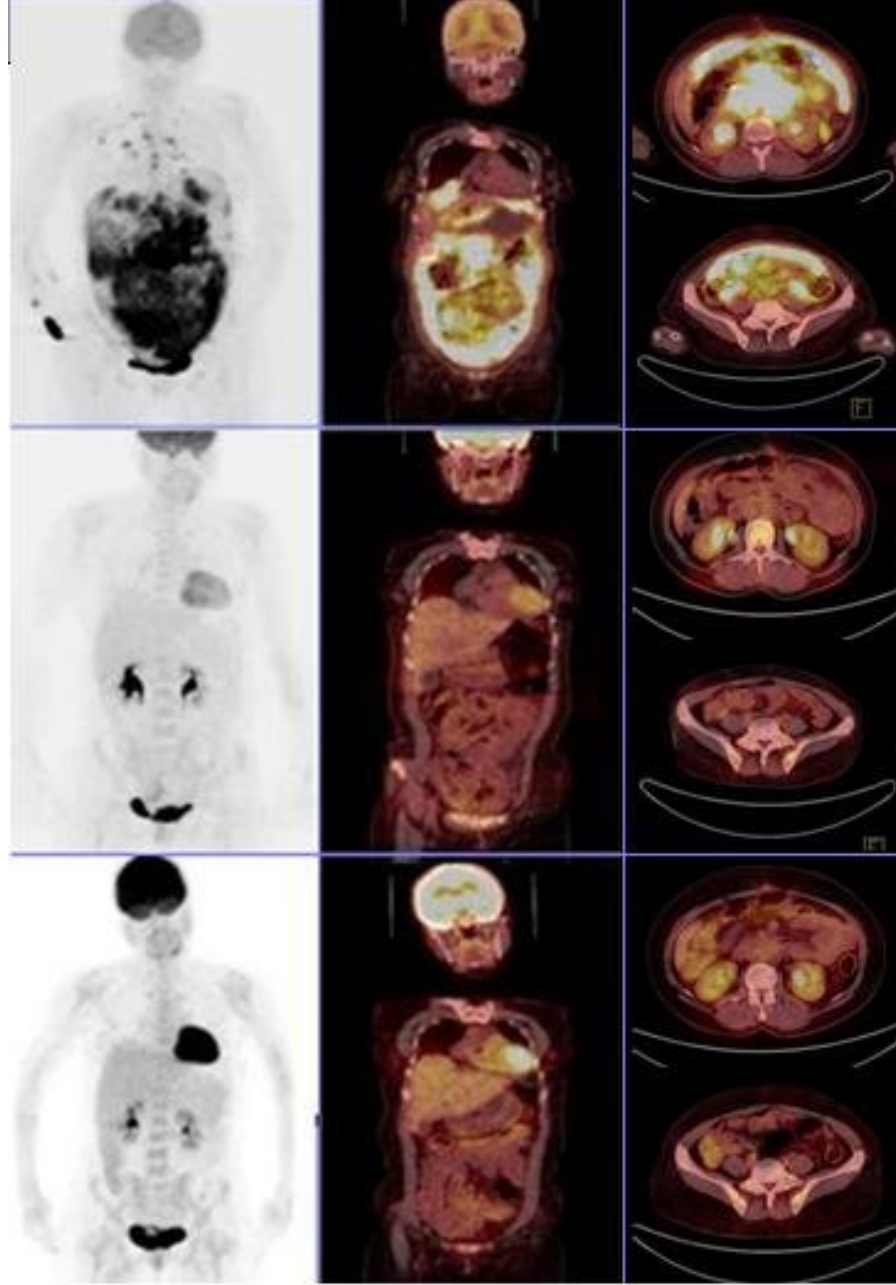
Resim 4.2. 14 No'lu hastaya ait PET/BT görüntüleri

66 yaşında NHL (DBBHL) tanılı Evre 3X erkek hasta.

PET0 (Üst sıra): Sol alt servikal ve supraklavikuler bölgede artmış metabolik aktivite gösteren kitle lezyon, sol aksilla ve paraçölyak alanda artmış metabolik aktivite gösteren lenf nodları izleniyor.

PET1 (Orta sıra): 3 kür KT'nin ardından yapılan interim PET/BT'de sol alt servikaldeki artmış metabolik aktivite gösteren kitlenin boyutunun küçüldüğü ancak patolojik FDG tutulumunun halen mevcut olduğu izleniyor.

PET2 (Alt sıra): Tedavinin tamamlanmasının ardından yapılan PET/BT'de sol servikal kitlenin boyut ve SUVmax değerlerinde artış olduğu izleniyor.



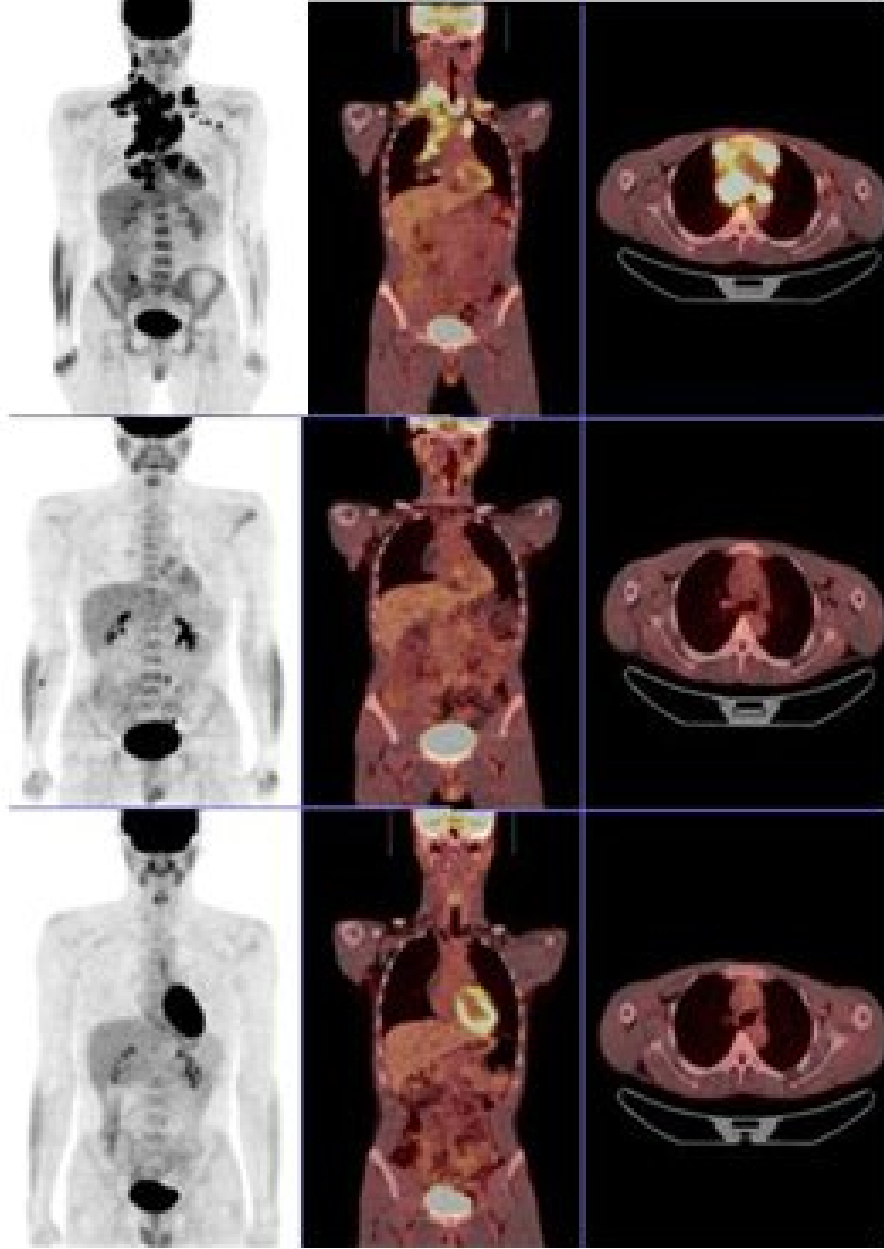
Resim 4.3. 15 No'lu hastaya ait PET/BT görüntüleri

42 yaşında NHL (DBBHL) tanılı Evre-IV bayan hasta.

PET0 (Üst sıra): Mediastende, batin içinde paraaortik, parakaval, paravertebral konglomere tarzda artmış metabolik aktivite gösteren lenf nodları, peritonda diffüz artmış FDG tutulumu, kalvaryumda ve sol 3. kostada artmış metabolik aktivite gösteren litik lezyonlar izlendi.

PET1 (Orta sıra): 3 kür KT'nin ardından yapılan interim PET/BT'de artmış metabolik aktivite gösteren tüm lezyonların kaybolduğu izleniyor.

PET2 (Alt sıra): Tedavinin tamamlanmasının ardından yapılan PET/BT'de tüm vücutta fizyolojik FDG dağılımı izleniyor.



Resim 4.4. 24 No'lu hastaya ait PET/BT görüntüleri

22 yaşında HL (MC) tanılı Evre-II erkek hasta.

PET0 (Üst sıra): Sağ servikal, bilateral supraklavikuler, mediastinal, bilateral aksiller artmış metabolik aktivite gösteren lenf nodları izlendi.

PET1 (Orta sıra): 3 kür KT'nin ardından yapılan interim PET/BT'de artmış metabolik aktivite gösteren tüm lezyonların kaybolduğu izleniyor.

PET2 (Alt sıra): Tedavinin tamamlanmasının ardından yapılan PET/BT'de tüm vücutta fizyolojik FDG dağılımı izleniyor.

5.TARTIŞMA

Lenfomalar kadın ve erkekte en sık görülen 6. kanser türüdür. Türkiye’de ise kadın ve erkekte en sık görülen 7. kanser türüdür (1). NHL, tüm kanserlerin %2,8’ini, HL ise %1’ini oluşturmaktadır. Lenfomaların tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, otolog kök hücre nakli, immünoterapi, radyoimmünoterapi ve kombinasyonları yer alır. NHL’de genel olarak tedavi sonrası tam yanıt %60-80 ve ortalama beş yıllık yaşam şansı %55’in üzerindedir (2). HL ise tedavi ile %80 kür sağlanabilen bir hastalıktır ve beş yıllık yaşam şansı %90’ın üzerindedir. Son yıllarda HL ve NHL’li hastaların hayatta kalma oranlarında, gelişen yeni görüntüleme yöntemleri ve kemoterapi ajanlarının katkısı ile önemli ölçüde iyileşme sağlanmıştır. Lenfomalarda tedaviye tam yanıt oranlarının bu denli yüksek olmasına rağmen asıl sorun aşırı ve agresif tedavi yaklaşımlarına bağlı ortaya çıkan toksisitelerdir.

FDG-PET, lenfomaların evrelemede, yeniden evrelemede, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, radyoterapi ve biyopsi uygulama alanlarının belirlenmesinde başarıyla uygulanmaktadır. Son yıllarda ise özellikle FDG-PET’in lenfomada erken yanıt değerlendirmesinde kullanımı gündemdedir. Bu yaklaşımın temel amacı verilecek tedavi tipinin ve yoğunluğunun her hastanın prognozuna göre ayarlanmasıdır. Tedaviye yanıt belki de hastanın prognozunu belirleyen en önemli faktördür. Yanıtla göre tedavi ayarlanması, kür şansı ve potansiyel toksisiteyi her hasta için optimize etmeyi amaçlar. Erken yanıt değerlendirmesi, iyi prognozlu hastalar için tedavi dozunu en aza indirmeyi, kötü prognozlu hastalarda da yoğunlaştırmayı hedefleyen bir stratejiye imkan tanır (111). Bu tedavi yönetimi riske dayalı tedavi olarak adlandırılır.

Erken yanıt değerlendirilmesinde BT veya MRG gibi morfolojik görüntüleme yöntemleri kullanıldığında, rezidüel kitlelerin aktif hastalığı yansıtmadığı net olarak belirlenemeyebilir. Metabolik tam yanıt, lenfoma kitlelerinde BT’de izlenen boyut azalmasından çok daha önce, 1-3 kür kemoterapi sonrası, PET veya PET/BT ile gösterilebilir. Metabolik tam yanıtın PET ile bu kadar erken dönemde gösterilmesi, muhtemelen kemosenitiviteyi göstermektedir ve daha iyi prognoz ile koreledir.

Lenfoma hastalarında oransal olarak NHL %74, HL %26; ülkemizde ise NHL %77, HL %23 oranında bildirilmiştir. (1). Bizim yaptığımız çalışmada %68 (23 hasta) NHL, %32 (11 hasta) HL’li hasta vardı. NHL’li hastalarda %56 erkek, %44 kadın oranı varken, ülkemizde ise %60 erkek, %40 kadın oranı tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda NHL’li grubun %52’si erkek (12 hasta), %48’i kadın (11 hasta) hastalardan oluşmaktaydı.

HL'li hastalarda %59 erkek, %41 kadın oranı varken, ülkemizde %62.5 erkek, %37.5 kadın olduğu tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda HL'li hastaların 7'si (%64) erkek, 4'ü (%36) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların NHL ve HL oranları ile kadın ve erkek oranları incelendiğinde hasta dağılımının lenfomalarda bildirilmiş olan oranlarla yakın değerlerde olduğu görüldü.

Çalışmamızda PET0 bulgularına göre yapılan evrelemede 1 hasta (%3) Evre-I, 7 hasta (%21) Evre-II, 13 hasta (%38) Evre-III, ve 13 hasta (%38) Evre-IV olarak tespit edilmişti. Genel olarak 8 hasta (%24) erken evre, ve 26 hasta (%76) ileri evredeydi.

NHL'de en sık görülen (%30-58) histopatolojik tip DBBHL, ikinci en sık görülen tip (%10-20) foliküler lenfomadır. Çalışmamızda NHL'li hastalarda en sık görülen histopatolojik tip 16 hastayla (%70) DBBHL idi. İkinci ve üçüncü sırada eşit sayıda (2 hasta) bulunan FL (%9) ve maltoma (%9) bulunuyordu. Diğerleri küçük çentikli tip (%4), MCL (%4) ve MZL (%4) tanılı birer hastaydı. HL'nin ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde en sık görülen alttipi NS iken, gelişmekte olan ülkelerde MC'dir (64). Çalışmamızda HL'li hastalarda en sık görülen histopatolojik tip 5 hastayla (%46) NS idi. İkinci sırada 4 hastayla (%36) MC yer almaktaydı. Diğerleri lenfositten fakir tip (%9) ve LZ (%9) tanılı birer hastaydı.

NHL'li hastaların %40'ının ektranodal bölgelerden tanı aldığı bildirilmiştir. HL'de ektranodal tutulum %25 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda NHL'li hastaların %48'i (11 hasta) ektranodal alanlardan, %52'si (12 hasta) nodal alanlardan tanı almıştır. Bunun yanında NHL'li hastaların %70'inde (16 hasta), HL'li hastaların %36'sında (4 hasta) ektranodal tutulum mevcuttu. Literatürde NHL'de en sık ektranodal tutulum alanının gastrointestinal sistem olduğu belirtilirken bizim çalışmamızda gastrointestinal sistem tutulumu (%30) ile kemik ve kemik iliği tutulumu (%30) eşit sayıdaydı. HL'li hastalarda en sık görülen ektranodal tutulum ise (%27) kemik ve kemik iliğiydi.

Teşhis koyulma yaşı ortalama NHL'de 66, HL'de 30 olarak bilinmektedir. Türkiye'de NHL'li hastaların yaklaşık 10 yıl kadar daha erken yaşta tanı aldığı bilinmektedir. Çalışmamızda PET0'ın yapıldığı tarihte ortalama yaş NHL'li hastalarda 54, HL'li hastalarda 32 idi.

Çalışmaya dahil edilen 34 lenfoma hastasının tümünün bazal (PET0), 2-4 kür kemoterapi sonrası interim (PET1), ve 6-8 kür kemoterapi sonrası tedaviye yanıt amaçlı (PET2) PET/BT çalışmaları mevcuttu. Tüm hastaların PET0 görüntülerinde nodal ve/veya

ekstranodal patolojik artmış FDG tutulumları mevcuttu. PET0'a göre ortalama SUVmax 16,06±7,06 olup 5,79-31,47 aralığında ölçülmüştü.

Kemoterapinin 2-4. kürlerinden sonra kemosenitivite amaçlı çekilen PET1 sonuçları görsel olarak değerlendirilerek pozitif, negatif ve MRU olarak gruplandırıldı. Buna göre tüm lenfomalı hastaların 12'si PET1 pozitif, 10'u PET1 negatif ve 2'si MRU olarak değerlendirilmişti.

Birçok çalışmada; lenfomada klinik evre, yaş, ekstranodal tutulum, B semptomları, bulky kitle, dalak tutulumu, uluslararası prognostik risk skorları gibi faktörlerle interim-PET'in sağkalımı öngörmedeki etkileri karşılaştırılmış ve interim-PET'in hastaliksız ve genel sağkalımı öngörmede en etkili bağımsız faktör olduğu tespit edilmiştir (107, 113, 117, 122).

Mikhaeel ve ark. ileri evre NHL'de 2 veya 3 kür kemoterapi sonrası FDG-PET'in hastaliksız ve genel sağkalımı öngörmedeki değerini araştırdıkları 121 hastayı ortalama 28,5 ay takip ederek gerçekleştirdikleri çalışmada; B semptomları, ekstranodal hastalık, bulky hastalık, klinik evre, yaş ve interim-PET değişkenleri ile çok değişkenli Cox regresyon analizi yapmış, erken interim-PET'in hastaliksız ve genel sağkalımı öngörmede en etkili bağımsız faktör olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada klinik evrenin de interim-PET'den daha güçsüz diğer bir önemli bağımsız faktör olduğu gösterildi (117).

Hutchings ve ark. HL'de 2 veya 3 kür kemoterapinin ardından yapılan interim-PET'in prognostik önemini araştırdıkları çalışmada; 85 hastayı ortalama 3,3 yıl takip ederek interim-PET'in genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımı bağımsız ve doğru bir şekilde öngördüğünü tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada Ann Arbor evrelemesi ve ekstranodal hastalığın da hastaliksız sağ kalım ile önemli korelasyon gösterdiği, yaş ve bulky kitlenin ise hastaliksız sağ kalım ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermediği belirtilmiştir (122).

Spaepen ve ark. agresif NHL'de 3 veya 4 kür kemoterapinin ardından FDG-PET ile erken yeniden evrelemenin öngörü değerlerini araştırdıkları, 70 hastayı ortalama 3 yıl takip ederek gerçekleştirdikleri çalışmada; 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 olmadığını ve genel sağ kalım için de FDG-PET'e kıyasla daha güçsüz bir prognostik faktör olduğunu belirlemişlerdir (107).

Gallamini ve ark. ileri evre HL'de erken interim-PET'in prognostik olarak İPS'ye üstünlüğünü araştırdıkları, 260 hastayı 2.19 yıl takip ederek gerçekleştirdikleri çalışmada; 2. kür KT sonrası çekilen PET'in, İPS'nin prognostik değerini gölgede bıraktığı ve ileri evre HL'nin riske dayalı tedavisinin planlanmasında tek önemli faktör olarak ortaya çıktığı sonucuna ulaşmışlardır (113).

Bizim çalışmamızda PET1 pozitif ve negatif hastalar arasında yaş ve evre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Diğer bulgular açısından ise anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda PET1 pozitif hastalarda yaş ortalaması 54, PET1 negatif hastalarda yaş ortalaması 42 idi. Aradaki fark $p<0,049$ değeri ile istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca PET1 pozitif hastaların tamamı ileri evre, PET1 negatif hastaların ise %64'ü ileri evre, %36'sı erken evreydi. Aradaki fark $p=0,017$ değeri ile istatistiksel olarak anlamlıydı.

Bulky kitle PET1 pozitif hastalarda %25, PET1 negatif hastalarda %15 oranında, dalak tutulumu PET1 pozitif hastalarda %33, PET1 negatif hastalarda %20 oranında, ektranodal tutulum PET1 pozitif hastalarda %75, PET1 negatif hastalarda %50 oranında, uluslararası prognostik risk skorlamalarına göre yüksek risk PET1 pozitif hastalarda %67, PET1 negatif hastalarda %55 oranında mevcuttu ve bu gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. ($p>0,05$) Ayrıca PET1 pozitif hastaların PET0 SUVmax ortalaması 17,14, PET1 negatif hastaların PET0 SUVmax ortalaması 15,46 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,517$) PET1'de lezyonların negatifleşme oranı açısından HL ve NHL hastaları arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tedaviye yanıt değerlendirmesi amaçlı çekilen PET2'de, 24 hastada PET0'da artmış FDG tutulumu gösteren tüm lezyonlarda tutulum kaybolurken, 10 hastada halen çeşitli nodal ve ektranodal alanlarda artmış FDG tutulumu devam etmekteydi. IHP kriterlerine göre PET2 değerlendirildiğinde patolojik FDG tutulumu göstermeyen bu 24 hasta TY kabul edildi. FDG tutulumu devam eden 10 hasta ise PET0 çalışması ile karşılaştırılarak, 3'ü PH, 1'i SH, 6'sı KY olarak değerlendirildi.

Görsel olarak yorumlanan PET1 ve PET2 sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, PET1 pozitif olan 12 hastanın 8'inde PET2'de patolojik FDG tutulumunun devam ettiği, 4'ünde ise tüm tutulumların kaybolduğu tespit edilmiş ve TY olarak değerlendirilmiştir. PET2'de FDG tutulumları devam eden 8 hastanın 4'ünde PET0'a göre KY, 1'inde SH varken, 3 hastada da PH mevcuttu. PET1 pozitif, PET2 KY olarak değerlendirilen bir

hastada artmış FDG tutulumu devam eden mediastinal lenf nodlarından biyopsi alındığında granüloamatöz lenfadenit olduğu görülmüştür.

PET1’de negatif değerlendirilen 20 hastanın 19’unda PET2’de de patolojik tutulum izlenmemiş ve TY olarak değerlendirilmiştir. 1 hastada ise PET0’da pozitif olan intraabdominal lenf nodları PET1’de negatifleşmiş, PET2’de ise bu lenf nodlarından birinde tekrar patolojik düzeyde FDG tutulumu izlenmiştir. IHP kriterlerine göre bu hasta PET0 ile karşılaştırıldığında KY olarak değerlendirilmiştir. PET1’de MRU olarak değerlendirilen 2 hastadan birinin mediastindeki bulky kitlesinde PET1’de mediastinal kan havuzunun hafif üzerinde tutulum mevcutken PET2’de FDG tutulumu mediastinal kan havuzunun altında izleniyordu ve TY olarak değerlendirildi. Diğer hastada ise mediastinal ve hiler artmış tutulum gösteren lenf nodlarında PET1’de mediastinal kan havuzunun hafif üzerinde FDG tutulumu izlenirken, PET2’de FDG tutulumları artış göstermiştir. Bu hastada PET2, IHP kriterlerine göre PET0’la karşılaştırılarak KY olarak değerlendirilmiştir.

Strobel ve arkadaşları 38 HL’li ve 30 NHL’li hasta ile yaptıkları çalışmada tedaviye yanıt değerlendirmesi için interim-PET/BT kullanıldığında tedavi sonrası PET/BT’nin tüm hastalarda gerekli olup olmadığını araştırdılar. PET1’te FDG tutulumu tamamen kaybolmuş hastalar tam yanıt, SUVmax’ı %25’ten fazla azalan hastalar kısmi yanıt, %25’ten daha az artış veya %15’ten daha az düşüş gösteren hastalar stabil hastalık, %25’ten fazla artış veya FDG tutan yeni odak progresif hastalık olarak değerlendirildiğinde; interim-PET’te tam yanıt gösteren 53 hastanın hiç birinin tedavi sonu PET’te progresyon göstermediğini, tam yanıt göstermeyen 15 hastadan 9’unun tedavi sonrası tam yanıt, 4’ünün kısmi yanıt gösterdiğini, 2’sinin ise progresif hastalık olarak değerlendirildiğini belirttiler. İnterim-PET’te tam yanıt gösteren hastalara tedavi sonunda PET/BT çekilmezse maliyetin %27 azalacağını bildirdiler (123).

MRU kavramı daha önce tutulum olan alanlarda, inflamasyon ile küçük volümlü viable tümör arasında ayırım yapılamayan düşük dereceli tutulumlar için kullanılır. HL’de sıklıkla kemoterapi sonrası inflamatuvar yanıtı gösterirken, NHL’de ise büyük ihtimalle kemoterapiden sağ kalan ve tekrar çoğalmaya başlamış tümör hücrelerini gösterir. İnterim-PET ile ilgili yapılan bir çok çalışmada MRU tanımı kullanılmış, ve neredeyse her araştırmacı MRU için kendine özgü kriterler oluşturmuştur. Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz interim PET’in sensitivite ve spesifitesini sırasıyla %50-%100 ve %73 ve %100 aralığında vermiştir (124). Bu geniş aralık büyük ihtimalle tedaviye yanıt

değerlendirmesinde kullanılan IHP kriterleri gibi sabit kriterlerin aksine, interim-PET yorumlanmasında standardize edilmiş kriterlerin olmamasından kaynaklanmaktadır.

IHP tarafından belirlenen kriterler tedavi sonu değerlendirme için geliştirilmiştir, interim-PET değerlendirmesi için önerilmemektedir. IHP tedavi cevabını araştırırken, interim-PET kemosensitiviteyi araştırır. Cashen ve ark. 50 DBBHL'li hastada yaptıkları çalışmada 2-3 kür sonrası yapılan FDG-PET/BT'nin IHP kriterleri ile yorumlandığında yüksek oranda interim-PET pozitifliğine ve düşük PPD'ye neden olacağını gösterdiler (125)

Son yıllarda klinik uygulamada oldukça fazla sayıda kullanılmaya başlanan interim-PET'in yorumlanmasında en iyi kriterleri saptama ihtiyacı baş göstermiştir. 2009'da Deauville'de yapılan çok sayıda uzmanın bir araya geldiği panelde görsel değerlendirmede 5 skorlu bir skala üzerinde görüş birliğine varıldı. Deauville kriterleri ile önerilen görsel değerlendirme standardizasyonu MRU'nun yorumlanması ile ilgili bazı karışıklıkları ortadan kaldırırsa da bu kriterleri baz alarak yapılmış yeterli sayıda prospektif çalışma mevcut değildir. Ayrıca hangi kriterler kullanılırsa kullanılsın MRU'nun görsel olarak sınıflandırması gerçekten zordur. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, görsel değerlendirmenin, konunun uzmanları tarafından yorumlandığında bile, önemli farklılıklar ortaya çıkarabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda PET1'de MRU tespit edilen 2 hasta da HL tanılı idi ve negatif gruba dahil edildiler. Görsel değerlendirme ile PET1 negatif ve pozitif hastaların PET2'yi öngörmedeki prediktif değerleri hesaplandı.

Çalışmamızda görsel değerlendirme ile PET1'in PET2'yi öngörmedeki sensitivitesi %80, spesifitesi %83, PPD'i %67, NPD'i %91, olarak hesaplandı. 4 hastada yalancı pozitiflik, 2 hastada yalancı negatiflik vardı.

Son yıllarda interim-PET'in lenfomalı hastalarda tedaviye yanıtı erken dönemde öngörmedeki prognostik gücünü gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Terasawa ve ark. tarafından 2009'da yapılan 360 ileri evre HL'li ve 311 DBBHL'li hastayı içeren 13 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde; FDG-PET'in ara yanıt değerlendirmede ileri evre HL'de % 81 sensitivite ve %91 spesifiteye, DBBHL'de ise %78 sensitivite ve %87 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (124)

Mikhaeel ve ark. ileri evre NHL'de 2 veya 3 kür kemoterapi sonrası FDG-PET'in hastaliksız ve genel sağkalımı öngörmedeki değerini araştırdıkları, 121 hastayı ortalama

28,5 ay takip ederek gerçekleştirdikleri çalışmada; 5 yıllık hastalıksız sağkalımı PET pozitif grupta %16, PET negatif grupta %89, MRU grupta %59 olarak tahmin etmişlerdir. Ayrıca sensitiviteyi %88, spesifiteyi %75, PPD'yi %71, NPD'yi %90 bulmuşlardır (117).

Haioun ve ark. 90 NHL hastasını 2 yıl takip ederek, 2 kür kemoterapinin ardından yapılan interim-PET'in prognostik değerini araştırdıkları çalışmada; 2 yıllık hastalıksız sağkalımı PET pozitif grupta %43, PET negatif grupta %82; ayrıca sensitiviteyi %76, spesifiteyi %70, PPD'yi %44, NPD'yi %90 bulmuşlardır (126).

Itti ve ark. 92 DBBHL hastasını ortalama 3,5 yıl takip ederek, 2 kür kemoterapinin ardından yapılan interim-PET'in görsel yorumlamasında referans alınan backgroundun önemini araştırmışlardır. PET pozitif hastalar için mediastinal kan havuzunu referans aldıklarında iyi ve kötü prognozlu hastaların ayırt edilemediğini, karaciğer referans alındığında ise 2 yıllık hastalıksız sağkalımın PET pozitif grupta %52, PET negatif grupta %82 tespit edilerek iyi ve kötü prognozlu grubun ayrılabilirdiğini bildirmişlerdir (127)

Gallamini ve ark. 260 ileri evre HL'li hastayı 2.2 yıl takip ederek gerçekleştirdikleri çalışmada; 2 yıllık hastalıksız sağ kalımı PET pozitif grupta %13, PET negatif grupta %95 bulmuşlardır. (Bu çalışmada interim-PET'in görsel değerlendirmesinde MRU olarak tanımlanan hastalar negatif kabul edilmiştir.) (113)

Cerci ve ark. erken ve ileri evre HL'li 115 hastayı ortalama 3 yıl takip ederek, 2 kür ABVD sonrası FDG-PET'in prediktif değerini araştırdıkları çalışmada; 3 yıllık hastalıksız sağkalımı PET pozitif hastalarda %53, PET negatif hastalarda %90,5 olarak bildirdiler (128).

Jerusalem ve ark. FDG-PET ile erken yanıt değerlendirmesinin sağkalımla ilişkilerinin araştırıldığı 217 hastayı içeren 7 çalışmanın sonuçlarını derlemiş, interim-PET'in genel sağkalımı %79 sensitivite, %92 spesifite, %90 PPD ve %81 NPD ile öngördüğünü belirlemişlerdir (121).

Kostakoğlu ve ark. DBBHL ve klasik HL'li 47 hastayı ortalama 21 ay takip ederek yaptıkları, 1 kür kemoterapiden sonra FDG-PET'in öngörü sonuçlarını araştırdıkları çalışmada; 1 kür kemoterapinin ardından yapılan interim-PET'in tedavinin tamamlanmasından sonra yapılan PET'e göre daha yüksek negatif prediktif değeri olduğunu gösterdiler (sırasıyla %100-%91,4) (129).

Zinzani ve ark. 304 HL'li hastada interim-PET'i değerlendirdikleri çalışmada; interim-PET pozitif olan 53 hastanın yalnızca 13'ünün (%24,5), interim-PET negatif olan 251 hastanın ise 231'inin (%92) sürekli tam remisyona girdiğini bildirdiler (130).

Bu çalışmalardan ve bizim çalışmamızdan farklı olarak Hosein ve ark. NHL'li 40 hasta ile yaptıkları interim-PET'in önemini araştıran retrospektif bir çalışmada; interim-PET'in relapsı öngörmede PPD, NPD, sensitivite ve spesifitesini sırasıyla %33, %68, %33 ve %68 olarak bulduklarını, hastaliksız ve genel sağkalımı öngörmede interim-PET pozitif ve negatif hastalar arasında fark olmaması nedeni ile interim-PET'in sağkalımı öngörmediği sonucuna vardıklarını bildirdiler (131).

Çalışmamızda görsel değerlendirmenin yanı sıra PET1'in tedaviye metabolik yanıtı öngörmedeki prediktif değerleri PET1 SUVmax değerleri ve PET1-PET0 SUVmax değişim oranları ile de hesaplandı. Buna göre PET1 SUVmax'ın cut-off değeri 4 g/ml alındığında PET1'in tedavi yanıtını öngörmedeki sensitivitesi %60, spesifitesi %96, PPD'i %86, NPD'i %85 olarak hesaplandı. Bu yöntemle 1 hastada yalancı pozitiflik, 4 hasta yalancı negatiflik tespit edildi.

Hutchings ve ark. 77 HL'li hastayı ortalama 23 ay takip ederek yaptıkları erken interim PET'in prognozu öngörmede güçlü bir prognostik faktt olduğunu tespit ettikleri çalışmada; ROC analizi ile interim PET SUVmax'ının en uygun sensifite ve spesifite sonuçları için cut-off değerini 4 g/ml olarak belirlemişlerdir (116).

Çalışmamızda PET0-PET1 SUVmax değişim oranının cut-off değeri %66 alındığında PET1'in tedavi yanıtını öngörmedeki sensitivitesi %60, spesifitesi %100, PPD'i %100, NPD'i %86 olarak hesaplandı. Bu yöntemle 4 hastada yalancı negatiflik tespit edilirken hiçbir hastada yalancı pozitiflik tespit edilmedi.

İnterim PET'in kantitatif olarak yorumlanmasının prognozu öngörmede görsel değerlendirmeye katkı sağlayıp sağlamayacağı bazı çalışmacılar tarafından araştırılmıştır.

Lin ve ark. 92 DLBC'li hastada bazal ve 2 kr kemoterapi sonrası interim-PET'leri inceleyerek, FDG-PET'in prognozu öngörmedeki değerini, SUV bazlı değerlendirme ve görsel analizi karşılaştırarak araştırdılar. Görsel analizle 2 yıllık hastaliksız sağkalımın interim-PET pozitif hastalarda %51, PET negatif hastalarda %79; PPD'nin %65, NPD'nin %68,5 tespit edildiğini bildirdiler. Ayrıca bazal ve interim-PET arasındaki SUVmax azalma oranının cut-off değerini ROC analizi ile %65,7 olarak belirlenerek, 2 yıllık hastaliksız sağkalımın SUVmax azalması %65,7'nin altında olan hastalarda %21, %65,7'nin üzerinde olan hastalarda ise %79 olduğu; PPD'nin %81, NPD'nin %74 hesaplandığı bildirildi. Ayrıca interim-PET SUVmax'ının cut-off değerini ROC analizi ile 5 g/ml olarak belirlenip, prediktif değerlerinin ve doğruluğunun bu yöntemle görsel

analizden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada kantitatif yöntemin yanlış pozitif çalışmaların sayısında etkileyici bir azalma sağlaması sebebi ile görsel analizden üstün olduğu, PPD’de daha fazla olmak üzere hem PPD’de hem de NPD’de önemli artış sağladığı belirtilmiştir (132).

Itti ve ark. 80 DLBC’li hastada bazal ve 4 kür kemoterapi sonrası interim-PET’leri inceleyerek, FDG-PET’in prognostik değerini SUV bazlı değerlendirme ve görsel analizle karşılaştırdılar. Görsel analizle hastalısız sağkalımın 4 kür kemoterapi sonrası interim-PET pozitif hastalarda %25, PET negatif hastalarda %82 tespit edildiği bildirildi. Ayrıca bazal ve interim-PET arasındaki SUVmax azalma oranının cut-off değeri %72,9 olarak alındığında, 2 yıllık hastalısız sağkalımın SUVmax azalması %72,9’un altında olan hastalarda %32, %72,9’un üzerinde olan hastalarda ise %79 olduğu bildirildi (133). Sonuçta DBBHL’li hastalarda 2 kür kemoterapinin ardından yapılan interim-PET’te kantitatif değerlendirmenin görsel değerlendirmedeki yanlış pozitiflikleri azaltmadaki katkısının aksine, 4 kür sonra yapılan kantitatif değerlendirmenin vizüel değerlendirmeye daha objektif olması haricinde katkı sağlamadığını tespit ettiler. Buna sebep olarak da, 4. kürden sonra terapötik etkilerin çoğunun gerçekleşmiş olmasından dolayı görsel değerlendirme ile tespit edilen yalancı pozitifliğin 2. kürden sonra yapılandan daha düşük olmasını gösterdiler.

Pilkington ve ark. yaptıkları bir çalışmada 30 NHL, 35 HL’li hastada tedavide tam metabolik yanıt öngörmede interim-PET/BT’nin kalitatif ve kantitatif değerlendirmesini karşılaştırmışlardır. İnterim-PET/BT’yi kemoterapiden 2-4 kür sonra yapmış ve iki farklı kriterle değerlendirmişlerdir. Kalitatif değerlendirmede 5 skorlu görsel skala, kantitatif değerlendirmede bazal ve interim-PET/BT’deki SUVmax’ların azalma oranı kullanılmıştır. Kalitatif ve kantitatif yöntemle sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve olabilirlik oranı sırasıyla %91/%80, %76,2/%67, %88,9/%83,3, %80/60,9 ve %32/%7,8 olarak tespit edildiği, her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (134).

Kasamon ve ark.nın interim-PET’i baz alarak yaptıkları riske dayalı tedavi ile ilgili çalışmada; 59 agresif NHL’li hastada, iki yıllık hastalısız sağkalımın interim-PET pozitif hastalarda standart tedavilerle tedaviye devam edilince %0-%30 civarında olduğu, otolog kök hücre nakli, kurtarma rejimleri, radyoterapi gibi daha agresif tedavilere geçildiğinde ise %67’ye ulaştığı bildirilmiştir (115).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnterim-PET'in prognozu öngörmedeki yüksek prediktif değerleri, riske dayalı tedaviye kılavuzluk etmesi konusunda ümit ışığı olmuştur. Gelecekte interim-PET'in riske dayalı tedavide kılavuz olarak kullanılması isteniyorsa yanlış pozitiflikler azaltılarak PPD yükseltilmelidir. İnterim-PET'in görsel yorumlanmasında standardize edilmiş nesnel kriterlerin bulunmaması çeşitli çalışmalarda prediktif değerlerinin çok geniş aralıklarda bulunmasına sebep olmaktadır. İnterim-PET'in yorumlanmasındaki kriterleri standardize etme çabaları halen devam etmektedir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar interim-PET'in yorumlanmasında pozitif prediktif değer artırılmasında kantitatif yöntemlerin faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda interim-PET'in görsel yorumlanması ile daha yüksek sensitivite ve NPD bulunurken, PET1 SUVmax değerleri ve PET0-PET1 SUVmax değişim oranı kullanıldığında daha yüksek spesifite ve PPD bulunmuştur. Görsel değerlendirmede yanlış pozitiflik gösteren 4 hastanın 3'ünün PET1 SUVmax değerleri kullanıldığında gerçek negatif grupta yer aldığı, PET0-PET1 SUVmax değişim oranı kullanıldığında ise 4 yanlış pozitifliğin dördünde gerçek negatif olarak değerlendirildiği görüldü. PET0-PET1 SUVmax değişim oranının yanlış pozitiflik vermemesi spesifite ve PPD'in %100 olarak hesaplanmasına sebep oldu.

Sonuç olarak literatürden ve çalışmamızdan elde ettiğimiz bilgilere göre; interim-PET, lenfomalı hastalarda metabolik tedavi yanıtını öngörmeye mevcut olan en değerli yöntemdir. İnterim-PET'e göre tedavinin yeniden planlanmasının düşünüldüğü durumlarda; daha agresif tedavilere geçilmesine karar vermede kantitatif değerlendirmenin, tedavi süresi veya dozunun azaltılmasına karar vermede görsel değerlendirmenin daha faydalı olacağı sonucuna varıldı. İnterim-PET'in kantitatif değerlendirmesi ile ilgili, daha çok hasta ile yapılan, homojen düzenlenmiş, kanıta dayalı kriterlerle yorumlanan, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiliç H, Özalan S, Marshall SF, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1731-1739.
2. Kuzu I. Hodgkin dışı lenfoma sınıflamasında son gelişmeler. *Hematoloji-Onkoloji* 2000; 2:256-267
3. Paul R. Comparison of fluorine-18-2FDG and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med* 1987; 28:288-92.
4. Freedman J. Lymphoma: Current and emerging trends in detection and treatment. Newyork: The Rosen Publishing group inc.; 2006. p. 9-11.
5. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks. *Guy's Hosp Rep.* 1865;11:56-67.
6. Frizzera G, Wu CD, Inghirami G. The usefulness of immunophenotypic and genotypic studies in the diagnosis and classification of hematopoietic and lymphoid neoplasms. An update. *Am J Clin Pathol.* 1999;111(suppl 1):s13.
7. Nicoladies C, Dimou S, Pavlidis N. Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas. *The Oncologist.* 1998;3:189-197.
8. <http://www.cancer.org>. 14 Eylül 2012 tarihinde ulaşılmıştır.
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, GLOBOCAN 2008. Available from: URL:<http://globocan.iarc.fr/>. 14 Eylül 2012 tarihinde ulaşılmıştır.
10. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. National Cancer Institute. 2009: 85-111.
11. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer* 1997; 72: 923-930.
12. Anderson JR, Armigate JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the Non-Hodgkin's Lymphomas: Distrubution of the major subtypes differ by geographic locations. *Annals of Oncol* 1998; 9: 717-720.
13. Işıkdöğün A, Ayyıldız O, Buyukcelik O, Arslan A, Tiftik N, Büyükbayram H, et al. Non-Hodgkins lymphoma in southeast Turkey; clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol.* 2004; 83: 265-269.
14. Ong ST, Le Beau MM. Chromosomal abnormalities and molecular genetics of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 1998;25:447.
15. Neri A, Barriga F, Knowles DM, Magrath IT, Dalla-Favera R. Different regions of the immunoglobulin heavy-chain locus are involved in chromosomal translocations in distinct pahogenetic forms of Burkitt lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85:2748.
16. Filippa DA, Ladanyi M, Wollner N, Starus DJ, O'brien JP, Portlock C, et al. CD30 (Ki-1)-positive malignant lymphomas: Clinical, immunophenotypic, histologic and genetic characteristics and differences with Hodgkin's disease. *Blood.* 1996;87:2905.

17. Sanada I, Tanaka R, Kumagai E, Tsuda H, Nishimura H, Yamaguchi K, et al. Chromosomal aberrations in adult T-cell leukemia: Relationship to the clinical severity. *Blood*. 1985;65:649.
18. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:7415.
19. Potter M, Mushinski JF. Oncogenes in B neoplasia. *Cancer Invest*. 1984;2:285-300.
20. Stolte M, Bayerdorffer E, Moorgner A, Alpen B, Wundisch T, Thiede C. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2002;50(suppl 3):iii19-iii24.
21. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Arranz R, Blas C, Pinilla I, Khorrami S. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J of Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:135-138.
22. Osburn S. Do Pesticides Cause Lymphoma Research Report. Lymphoma Foundation of America, Chevy Chase, MD, 2001.
23. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med*. 1990;23:1767.
24. Swinen IJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant receipts. *N Engl J Med*. 1990;323:1723.
25. Cuttner J, Spiera H, Troy K, Wallenstein S. Autoimmune disease is a risk factor for the development of Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Rheumatol*. 2005;32:1884-7.
26. Chang ET, Hjalgrim H, Smedby KE, Akerman M, Tani E, Johnsen HE, et al. Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 210–218.
27. Chan JKC. The New World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol* 2001; 19: 129–150.
28. Aviles AN, Neri N, Huerta-Guzman J. Large bowel lymphoma: An analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients. *J Surg Oncol*. 2002;80:111.
29. Tondini C, Zanini M, Lombardi F, Bengala C, Rocca A, Giardini R, 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.
30. Ferhanoglu B. Yüksek dereceli Hodgkin dışı lenfomalarda güncel tedavi yaklaşımı. Kronik Lenfositik Lösemide güncel tedavi yaklaşımı. İçinde: I. Uludağ Hematoloji Günleri, Hematolojik Onkoloji Sempozyumu Özet Kitabı, Bursa 2006; syf. 8–34.
31. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
32. Harris NL, Issacson PG. What are the criteria for distinguishing MALT from non-MALT lymphoma at extranodal sites?. *Am J Clin Pathol*. 1999;111:s126.
33. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. Helicobacter pylori and gastric lymphoma. *Gastroenterology*. 1994;108:610.
34. Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans JC, Meerwaldt JH, Hagenbeek A, van Glabbeke M, 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.
35. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N, Moullet I, Thieblemont C, Bouafia Fet, et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* 1998;12:1281–1287.
 36. Hiddemann W, Unterhalt M, Herrmann R, Wöltjen HH, Kreuser ED, Trümper L, et al. Mantle-cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: Results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1922-30.
 37. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2): 558-565.
 38. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave PM, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 5 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009.
 39. Cairo MS, Sposto R, Perkins SL, Meadows AT, Hoover-Regan ML, Anderson JR, et al. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents: A review of the Children's Cancer Group Experience. *Br J Haematol*. 2003;120:660.
 40. Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: Estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T-and B-cell Malignancy Study Group. *J Cancer*. 1990;45:237.
 41. Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, et al. Doxycycline-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *Int J Hematol*. 2003;77:164.
 42. Salmon JS, Thompson MA, Arildsen RC, Greer JP. Non-Hodgkin's lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:273–280.
 43. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1281–1288.
 44. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:368-376.
 45. Shipp MA, Haris NL. Non-Hodgkin's lymphomas. In Goldman L, Bennet JC (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 21th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2000; pp 962-969.
 46. Yamaç K. Hodgkin-dışı lenfoma. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S(editörler). *İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi,2005:1913-1928.
 47. Baş ve boyun bölgesi Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfomaları, KBB ve BCC dergisi. 2003;11(3):125-140
 48. 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.
 49. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555-62.

50. Intragumtornchai T, Rotnakkarin P, Sutcharitchan P, Wannagrairoj P. Prognostic significance of the immunphenotype versus the International Prognostic Index in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4(1):52-55.
51. Brandt L, Nygren P. A Systematic overview of chemotherapy effects in indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncologica*. 2001;40:213-23.
52. Evans LH, Hancock BH. Non-Hodgkin Lymphoma. *Lancet*. 2003;362:139-46.
53. Fisher RI. Overview of Non-Hodgkin's Lymphoma: Biology, Staging, and Treatment. *Semin Oncol*. 2003;30(suppl 4):3-9.
54. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma, *N Engl J Med* 2005;352:441-9.
55. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *J Clin Oncol* 2002;20:2453-63.
56. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1087-97.
57. Rosen PJ, Lavey Rs, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer Treatment*. 4.th ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company. 1995;951-979.
58. Provencio M, Espana P, Millan I, Yebra M, Sanchez AC. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:1133-1139.
59. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13 Suppl 4:147-52.
60. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, et al. (2005), Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Oct 5;97(19):1466-74.
61. Goldin LR, McMaster ML, Ter-Minassian M, Saddlemire S, Harmsen B, Lalonde G, et al. A genome screen of families at high risk for Hodgkin lymphoma: evidence for a susceptibility gene on chromosomes 4. *J Med Genet*. 2005 Jul;42(7):595-601.
62. Jarrett RF. Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(suppl 3):s27.
63. Brousset P, Chittal S, Schlaifer D, Icart J, Payen C, Rigal-Huguet F, et al. Detection of Epstein-Barr virus messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridization with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections. *Blood*. 1991 Apr 15;77(8):1781-6.
64. Swerdlow SH, Campo E, Harrris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (4th ed). IARC pres, Lyon 2008.
65. Stein RS, Morgan DS. Hodgkin Disease. In: Greer JP, Foester J, Lukens J, Radgers GM, Paraskeuas F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Baltimore: Williams&Wilkins. 2004. p. 2521–2554.

66. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* 1999;36:220–32
67. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:526-30
68. Regula DP Jr, Hoppe RT, Weiss LM. Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1988;318:214–9
69. Aster JC. Disease of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen, and Thymus. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (7th ed) Elsevier Saunders press, Philadelphia 2005, pp.686–90.
70. Ferry JA, Linggood RM, Convery KM, Efird JT, Eliseo R, Harris NL. Hodgkin disease, nodular sclerosis type. Implications of histologic subclassification. *Cancer*. 1993;71:457.
71. Hutchison RE and Uner A. Biology and Pathology of Hodgkin Disease. Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP (eds). In: *Pediatric lymphomas*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2007: pp.7-33.
72. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed Egypt. Mass Pub. 1999;2538-2571.
73. de Jong PA, van Ufford HM, Baarslag HJ, de Haas MJ, Wittebol SH, Quekel LG, et al. CT and 18F-FDG-PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR*. 2009;192:745–753
74. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JM, Hayat M, Van der Schueren E, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials:1964-1987. 1989;73(1):47-56.
75. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339:1506-1514.
76. Press OW, LeBlanc M, Lichter AS, Grogan TM, Unger JM, Wasserman TH, et al. Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2001;19:4238–44.
77. Ferme C, Eghbali H, Hagenbeek A. MOPP/ABV (M/A) hybrid irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages I–II HD: comparison of three treatment modalities, preliminary results of the EORTC-GELA H8-U randomized trial in 995 patients. *Blood*. 2000;96:576a (abstract).
78. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. BEACOPP Chemotherapy for Advanced Hodgkin's Disease: Results of Further Analyses of the HD9 and HD12 Trials of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2004;104:307a (abstract).
79. Gossmann A, Eich HT, Engert A, Josting A, Müller RP, Diehl V, et al. CT and MR imaging in Hodgkin's disease – present and future. *Eur J Haematol* 2005;75 (Suppl. 66):83–89.

80. Musumeci R, Tesoro-Tess JD. New imaging techniques in staging lymphomas. *Current Opinion in Oncology* 1994;6:464–9.
81. Mariette X, Zagdanski AM, Guermazi A, Bergot C, Arnould A, Fria J, et al. Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1999;104:723–729.
82. Jung G, Heindel W, von Bergwelt-Baildon M, Bredenfeld H, Gossmann A, Zahringer M, et al. 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.
83. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004;233:139–148.
84. Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30 Suppl 1:S42-55.
85. Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2005;35:165-75
86. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:123-5.
87. 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.
88. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med.* 2000;27:1564-78
89. Özgüven MA, Öztürk E. Pozitron Emisyon Tomografisi el kitabı. 2004 (23 Ağustos 2006):1-14.
90. Çınaral F. FDG PET/BT Görüntülemeye insidental fokal tiroid uptake'nin değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2009
91. Lynch TB. PET/CT in Clinical Practice. London: Springer, 2007:157-214.
92. Demir B, Okutan M, Demir M. Pozitron Emisyon Tomografi ve radyoterapi tedavi planlama. *Türk Onkoloji Derg.* 2009;24(2):88-97.
93. Knesaurek K. New developments in PET instrumentation: quo vadis PET. *J Nucl Med.* 2001;42:1831-43
94. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct Comparison of FDG PET and CT Findings in Patients with Lymphoma: Initial Experience. *Radiology.* 2005;37:1038–45
95. Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, Beyer T, Jentzen W, Müller SP, et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2004;31:325-9.

96. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxy glucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *Blood* 1998;16:603–609.
97. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, Seki H, Oguchi M, Taniguchi M, et al. Comparison of [(18)FDG PET and (201) Tl SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J. Nucl. Med.* 2001;42:1489-96
98. Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary non-small cell lung cancer, *J. Nucl. Med.* 1999;40:556-65
99. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Mamede MH, Wada M, al. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl. Med.* 2002;43:173-80
100. Delbeke D. Verbal communication. *GE PET Masters Series Clinical PET.* 2002;Sept18-20,
101. Saha GB. *Basics of PET Imaging Physics, Chemistry, and Regulations.* Newyork: Springer, 2005:193-197.
102. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000;30(3):150-85.
103. Schoder H, Noy A, Gonen M, Weng L, Green D, Erdi YE, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4643-51.
104. Allen-Auerbach M, de Vos S, Czernin J. The impact of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in primary staging and patient management in lymphoma patients. *Radiol Clin North Am.* 2008 Mar;46(2):199-211,vii.
105. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hänel A, Bredow J, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer.* 2004 Feb 9;90(3):620-5.
106. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P, et al. Positron emission tomography (PET) with 18F fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol.* 2001 Jun;12(6):825-30.
107. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, et al. Early restaging positron emission tomography with 18F-florodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 2002;13:1356-1363
108. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology.* 1998;206:475-81
109. Lowe VJ, Wiseman GA. Assessment of Lymphoma Therapy Using (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2002 Aug;43(8):1028-30.
110. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25:571–8.

111. Wahl RL, Wagner HN Jr, editors. Principles and Practice of PET and PET/CT. 2nd. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 260-275.
112. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med.* 2009 May;50 Suppl 1:21S-30S.
113. 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.
114. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood.* 2012 Dec 13;120(25):4913-20.
115. Kasamon YL, Wahl RL, Ziessman HA, Blackford AL, Goodman SN, Fidyk CA, et al. Phase II study of risk-adapted therapy of newly diagnosed, aggressive non-Hodgkin lymphoma based on midtreatment FDG-PET scanning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Feb;15(2):242-8.
116. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:52–9.
117. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET 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.
118. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al., "Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma,". *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Oct;37(10):1824-33.
119. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009 Aug;50(8):1257-60.
120. André M, Vander Borgh T, Bosly A. Interim FDG-PET Scan in Hodgkin's Lymphoma: Hopes and Caveats. *Adv Hematol.* 2011;2011:430679.
121. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2005;35(3):186-196.
122. 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.
123. Strobel K, Schaefer NG, Renner C, Veit-Haibach P, Husarik D, Koma AY, et al. Cost-effective therapy remission assessment in lymphoma patients using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography: is an end of treatment exam necessary in all patients? *Ann Oncol.* 2007 Apr;18(4):658-64.
124. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J ClinOncol.* 2009;27:1906-1914.

125. Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, Homb A, Siegel BA, Bartlett NL. 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med.* 2011 Mar;52(3):386-92.
126. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. (18F)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005;106:1376-81.
127. Itti E, Juweid ME, Haioun C, Yeddes I, Hamza-Maaloul F, El Bez I, et al. Improvement of early 18F-FDG PET interpretation in diffuse large B-cell lymphoma: importance of the reference background. *J Nucl Med.* 2010 Dec;51(12):1857-62.
128. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med.* 2010 Sep;51(9):1337-43.
129. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer.* 2006 Dec 1;107(11):2678-87.
130. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, Puccini B, Castagnoli A, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Jan;39(1):4-12
131. Hosein PJ, Lossos IS. The evolving role of F-FDG PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *European J Clin Med Oncol.* 2010 Feb;2(1):131-138.
132. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. 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.
133. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med.* 2009 Apr;50(4):527-33.
134. Pilkington Woll JP, García Vicente AM, Talavera Rubio MP, Palomar Muñoz AM, Jiménez Londoño G, León Martín A, et al. [Quantitative and qualitative evaluation of the interim PET/CT in lymphoma treatment in the prediction of complete metabolic response.] *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012 May 1.