

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**T HÜCRELİ LENFOMALARDA PET-BT' NİN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emre ÇANKAYA**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mustafa BENEKLİ**

**ANKARA**

**2015**

## ONAY SAYFASI

### GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	Emre Çankaya
Baba Adı	Ahmet
Doğum Yeri/Tarihi	Malatya/1985
Diploma Tarihi / Diploma No	02/08/2010 / 10-392-024
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:** T- Hücreli Lenfomalarda PET-BT' nin Yeri

**TEZ SAVUNMA TARİHİ:** 15/09/2015

**JÜRİ KARARI:** Dr. Emre ÇANKAYA' nın yukarıda başlığı yazılı tezi komisyonumuzca incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

### JÜRİ ÜYELERİ

#### TEZ DANIŞMANI Prof. Dr. Mustafa Benekli

Prof. Dr. Mustafa BENEKLI  
T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Diploma No: 92-094-058  
Dip. Tesli No: 64303

ÜYE

Prof. Dr. Ahmet Özet

Prof. Dr. Ahmet ÖZET  
T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Dip. No: 83AA054 Dip. Tes. No: 33979

ÜYE

Prof. Dr. Bülent Yalçın

Prof. Dr. Bülent YALÇIN  
T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Dip. No: 62387  
Dip. Tesli No: 64303

## TEŞEKKÜR

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitiminin sırasında ve tezimin tüm aşamalarında desteğini hiç esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Benekli' ye, yetişme bilgisi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Musa Bali olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tez hastalarımı değerlendiren Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen Dr. Mustafa Karaca' ya, arşiv kayıtlarını kullanırken yardımlarını hiç esirgemeyen tüm Onkoloji Bilim Dalı personeline, uzmanlık eğitimin süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve yaşamım boyunca varlıklarını yanımda hissettiğim, sevgi ve desteklerini bende hiç esirgemeyen çok sevgili annem, babam ve kardeşime...*

*Teşekkürler*

## KISALTMALAR

18F- FDG	F18- Fluorodeoksiglukoz
AA	Age Adjusted
ABHL	Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
AİTL	Anjoimmunoblastik T Hücreli Lenfoma
AKHN	Allojenik Kök Hücre Nakli
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
ANKL	Agressif NK cell Lymphoma
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CR	Complete Response
ÇH	Çölyak Hastalığı
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein Barr Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EİTL	Enteropati ilişkili T Hücreli Lenfoma
ENKTL/NT	Ekstranodal NK Hücreli Lenfoma/Nazal Tip
ETLL	Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma
FFS	Failure Free Survival
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GIS	Gastrointestinal Sistem
HHV	Human Herpes Virus
HIV	Human Immundeficiency Virus
HL	Hodgkin Lenfoma
HP	Helicobacter Pylori
HTLV	Human T-Lymphotropic Virus
IPI	International Prognostic Index
KAEBV	Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KT	Kemoterapi

LDH	Laktat Dehidrogenaz
MALT	Mucosa Associated Lymphatic Tissue
MHL	Mantle Hücreli Lenfoma
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	Metabolik Tümör Volümü
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
NK	Natural Killer
OKHN	Otolog Kök Hücre Nakli
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PET	Positron Emission Tomography
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Remission
PTHL-BŞS	Periferik T Hücreli Lenfoma-Başka Şekilde Sınıflandırılmamış
RT	Radyoterapi
SD	Stable Disease
SSS	Santral Sinir Sistemi
SUV <sub>max</sub>	Standardized uptake value- maximum
TCR	T Cell Receptor
T-LGL	T cell Large Granuler Lymphocyte
T-PLL	T-Hücreli Prolenfositik Lösemi
YDT/OKİT	Yüksek Doz Tedavi/Otolog Kemik İliği Transplantasyonu

## İÇİNDEKİLER

Onay Sayfası.....	i
Teşekkür .....	ii
Kısaltmalar .....	iii
İçindekiler.....	v
Tablolar .....	vii
Şekiller.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Non-Hodgkin Lenfomalar .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji, Etyoloji .....	3
2.1.2. Histopatolojik Sınıflandırma .....	5
2.1.3. Tanı.....	7
2.1.4. Evreleme.....	9
2.1.5. Tedavi .....	13
2.2. B Hücreli Lenfomalar.....	14
2.2.1. Foliküler Lenfoma .....	14
2.2.2. Diffüz büyük B hücreli Lenfoma .....	15
2.2.3. MALT Lenfoma .....	16
2.2.4. Mantle hücreli Lenfoma .....	17
2.3. T Hücreli Lenfomalar .....	19
2.3.1. T hücreli Proliferatif Lökemi .....	19
2.3.3. Kronik NK hücreli Lenfoproliferatif Hastalık.....	21
2.3.4. Agresif NK hücreli Lökemi .....	22
2.3.5. Çocukluk çağının sistemik EBV (+) T hücreli Lenfoproliferatif Hastalıkları .....	23
2.3.6. Hidroa vaksiniform benzeri Lenfoma .....	24
2.3.7. Erişkin T hücreli Lökemi/Lenfoma .....	25
2.3.8. Ekstranodal NK/T hücreli Lenfoma, Nazal Tip .....	26
2.3.9. Enteropati ile ilişkili T hücreli Lenfoma .....	28

2.3.10. Periferik T hücreli Lenfoma, başka şekilde sınıflandırılmamış, Anjiyoimmünoblastik T hücreli Lenfoma, Anaplastik büyük hücreli Lenfoma .....	29
2.4. Lenfomalarda PET-BT kullanımı.....	37
3. MATERYAL- METOD .....	48
3.1. Hasta grubu seçimi .....	48
3.2. Evreleme.....	48
3.3. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi .....	49
3.4. PET- BT Prosedürü .....	49
3.5. Çalışmanın İstatiksel Analizi.....	51
4. BULGULAR .....	52
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	63
6. ÖZET.....	71
7. SUMMARY .....	73
8. KAYNAKLAR.....	75
9. ÖZGEÇMİŞ.....	97

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b>	Kromozomal Anomaliler ve İlişkili Olduğu Lenfoma Türleri.....	5
<b>Tablo 2.</b>	DSÖ 2008 Sınıflamasına Göre Non-Hodgkin Lenfomalar .....	6
<b>Tablo 3.</b>	Ann Arbor Evreleme Sisteminin Costwold Modifikasyonu .....	11
<b>Tablo 4.</b>	Basitleştirilmiş Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI) .....	13
<b>Tablo 5.</b>	Lenfomalar İçin Yanıt Kriterleri (PET Dahil Değil).....	40
<b>Tablo 6.</b>	Lenfomalar İçin Revize Edilmiş Yanıt Kriterleri (PET Dahil Edilmiş) .....	41
<b>Tablo 7.</b>	Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri .....	54
<b>Tablo 8.</b>	Progresyonsuz Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Faktörlerin İncelenmesi.....	57
<b>Tablo 9.</b>	Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Faktörlerin İncelenmesi.....	58
<b>Tablo 10.</b>	Progresyonsuz Sağkalım Üzerinde Etkili Olan veya Etkili Olabileceği Düşünölen Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Geriye Dönük Adımsal Elemeli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi .....	60
<b>Tablo 11.</b>	Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olan veya Etkili Olabileceği Düşünölen Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Geriye Dönük Adımsal Elemeli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi.....	60



## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b>	Standart Tutulum Değeri .....	38
<b>Şekil 2.</b>	Tüm Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Grafiği .....	61
<b>Şekil 3.</b>	Tüm Hastalarda Genel Sağkalım Grafiği .....	61
<b>Şekil 4.</b>	IPI İle Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki .....	62
<b>Şekil 5.</b>	PET2 İle Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki .....	62

## 1. GİRİŞ

Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfomalar (HL ve NHL) bağışıklık sistemi hücrelerinden köken alan klonal lenfoproliferatif hastalıklardır. Lenfomalar yeni kanser vakalarının yaklaşık % 5' ini oluşturur (1). Bilgisayarlı tomografi (BT) lenfoma evreleme ve takibinde yakın zamana kadar en çok kullanılan, en önemli görüntüleme yöntemi idi (2,3). Ancak kolay ulaşılabilir, güvenilir ve geniş vaka serilerinde etkinliği ispatlanmış olmasına rağmen çeşitli sınırlamaları vardır. Erken nodal tutulumda yanlış negatif, benign lenf nodu büyümelerinde yanlış pozitif sonuç verebilir. Ekstranodal tutulum bölgelerini (karaciğer, cilt, iskelet) göstermede BT tek başına yeterli olamayabilir. Lenfomada tedaviye yanıtın izlenmesi ve relapsların erken saptanmasının prognostik önemi vardır. Tedavi sonrası rezidüel kitlelerin fibrotik doku mu, aktif hastalık mı içerdiğini saptamada BT ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi konvansiyonel yöntemler yetersiz kalabilir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile BT' yi birleştiren PET-BT' nin özellikle agresif seyirli lenfomalarda BT' den daha etkin olarak tutulum alanlarını gösterdiği bildirilmiştir (3). Lenfoma evrelemesinde PET kullanmanın progresyonsuz sağ kalım üzerine etkili olduğuna dair veriler olsa da toplam sağ kalımı arttırdığına dair kanıta dayalı bir veri yoktur, ancak yapılan çalışmalar PET-BT' nin lenfoma tutulumunu göstermede BT ve diğer konvansiyel yöntemlerden daha duyarlı olduğunu göstermiştir (4-7). PET lezyonlardaki metabolik aktiviteyi de gösterir. Fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET (18F-FDG-PET) tedavi başlangıcı ve tedavi sonrasında evrelendirmede kullanılan

güncel bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Yapılan çalışmalarda tedavi öncesinde ve sonrasında FDG tutulumu tedaviye yanıtın ve prognozun belirlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (8). PET sonucuna göre hastayı daha agresif tedavi modalitelerine yönlendirmek mümkün olabilir.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı tarafından izlenen T hücreli lenfoma hastalarında tedavi öncesi ve sonrası PET-BT ile evrelendirilmesi ve tedavi sonrası PET-BT ile hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından izlenen, T hücreli lenfoma hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yaşları 19-84 arası olan, biyopsi veya cerrahi sonucu histopatolojik olarak T hücreli lenfoma tanısı konulan hastalardan tedavi öncesi PET-BT ile başlangıç evrelemesi yapılmış ve tedavi sonrası PET-BT ile karşılaştırılmıştır. Hastaların PET-BT sonuçları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda aynı deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından incelenmiştir. PET-BT sonuçları ve tedavi ile <sup>18</sup>F-FDG tutulumundaki değişikliklerin hastalısız ve toplam sağkalım üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

Lenfomalar, gerek morfolojileri gerekse de klinik özellikleri açısından heterojen bir grup kanserin ortak adıdır. Heterojenite lenfomaların sınıflamasına da yansımış ve günümüze kadar pek çok farklı sınıflama sisteminin doğmasına neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 sınıflamasında NHL' lar B hücreli ve T/NK hücreli lenfoma olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir (9).

### **2.1. Non-Hodgkin Lenfomalar**

Non-Hodgkin Lenfomalar (NHL) B veya T hücrelerinin malign proliferasyonu ile nitelenen hastalıklardır. Klinik açıdan, lenfomalar genel olarak lenfoid sistemin tümörleri olarak ortaya çıkarlar. Fakat lenfositler doğaları gereği heterojen olduklarından ve bütün anatomik bölgelere erişebildiklerinden NHL' lar merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere bütün organları tutabilirler (10).

#### *2.1.1. Epidemiyoloji, Etyoloji*

Coğrafi bölgelere ve etyolojik etkenlere göre farklılıklar göstermesine rağmen tüm lenfomaların yaklaşık % 90' ını NHL, % 10' unu HL oluşturmaktadır. (1) Lenfoma insidansında 20. yüzyılın 2. yarısında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Bu durum AIDS' in ortaya çıkışı ile ilişkilendirilse de çevresel koşullardaki değişiklikler, artan ve gelişen tanı koyma olanakları gibi etkenlerin de bu artışa katkı sağladığı düşünülmektedir (11). NHL' lar kansere

bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 9. kadınlarda 8. sırada yer almaktadır (1). Prevelans yaşla artar ve erkeklerde kadınlardan % 50 daha fazla görülür.

Etyolojide kronik inflamatuvar hastalıklar (Sjögren sendromu, Çölyak hastalığı, romatoid artrit), kronik enfeksiyonlar (mukoza-ilişkili lenfoid doku lenfomalar-[MALT] – ile helicobakter pilori ilişkisi gibi) gösterilmiştir (12). İnsan T Lenfotropik virus-1 ile ilişkili erişkin T hücreli lösemi-lenfoma, Epstein-Barr virüs (EBV) ilişkili Burkitt lenfoma, Human Herpes Virus 8 (HHV8) ilişkili primer efüzyon lenfomaları, Chlamydia psittaci ile ilişkili oküler adneksiyel lenfomalar enfeksiyonlarla ilişkisi gösterilen diğer lenfoma tipleridir (13) (14). Hepatit C enfeksiyonu ile splenik ve büyük hücreli lenfoma ilişkisine dair bulgular vardır (15). NHL etyolojisinde tanımlanmış en açık faktör immüsupresyon olup, 50-100 kat kadar lenfoma riskini artırır (16). Ayrıca HIV (human immunodeficiency virus) enfeksiyonları genel populasyona göre belirgin olarak NHL riskini artırır (17).

NHL olgularının önemli bir kısmında çeşitli kromozomal translokasyonların varlığı dikkati çekmektedir. Eşlik eden kromozomal kayıplar ve mutasyonlardan bağımsız olarak bu translokasyonlar, moleküler düzeyde onkojen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırarak hastalığın oluşumuna zemin hazırlamaktadır (9) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kromozomal Anomaliler ve İlişkili Olduğu Lenfoma Türleri

t(11;14)	Mantle hücreli lenfoma
t(11;14)	Plazma hücreli miyelom
t(14;18)	Foliküler lenfoma
t(8;14)	Burkitt lenfoma
t(9;14)	Lenfoplazmasitik lenfoma
t(11;18), t(1;14), t(14;18)	MALT lenfoma
t(2;5)	ALK(+) anaplastik büyük hücreli lenfoma
t(11;18)	Ekstranodal düşük dereceli MALT lenfoma
t(1;14)	Ekstranodal MALT lenfoma
del(7)	Splenik marjinal zon lenfoma
İzokromozom 7q	Hepatosplenik T hücreli lenfoma

### 2.1.2. Histopatolojik Sınıflandırma

NHL için pek çok sınıflandırma olup çoğunun yorumu zor ve kullanışsızdır. NHL için kaynaklandığı hücre tipinin tespiti tedavi yaklaşımında önemlidir. Lenfomalar morfolojik görünümüne dayanarak immün fenotip ve genetik özellikleri desteğiyle sınıflandırılmışlardır. 2008 yılında bu sınıflandırma DSÖ tarafından güncellenmiştir (Tablo 2). DSÖ klasifikasyonu sitolojik, immüfenotipik, genetik ve klinik özelliklere dayanmaktadır.

**Tablo 2.** DSÖ 2008 Sınıflamasına Göre Non-Hodgkin Lenfomalar

<b>B Hücreli</b>	<b>T/NK hücreli</b>
<b><i>Prekürsör B hücreli neoplazmlar</i></b>	<b><i>Prekürsör T hücreli neoplazmlar</i></b>
B lenfoblastik lösemi/ lenfoma	T lenfoblastik lösemi/ lenfoma
B lenfoblastik lösemi/ lenfoma (tekrarlayan genetik anomalilerle ilişkili)	
<b><i>Olgun B hücre neoplazmları</i></b>	<b><i>Olgun T hücre neoplazmları</i></b>
	T hücreli prolenfositik lösemi
KLL/SLL	T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
DBBHL, başka türlü sınıflandırılmayan	Kronik NK hücreli lenfoproliferatif hastalık
Primer MSS DBBHL	Agresif NK hücreli lösemi
B prolenfositik lösemi	Çocukluk çağının sistemik EBV (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıkları
Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT tipi)	Hidroa vaksiniform benzeri lenfoma
Nodal marjinal zon lenfoma	Erişkin T hücreli lösemi/ lenfoma
Tüylü hücreli lösemi	Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Splenik marjinal zon lenfoma	Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma	Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Lenfoplazmasitik lenfoma	Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Ağır zincir hastalıkları	Mikozis fungoides
Plazma hücreli miyelom	Sezary sendromu
Kemiğin soliter plazmasitomu	Deri kütanöz CD30(+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar
Kemik dışı plazmasitom	Deri kütanöz gamma/delta T hücreli lenfoma
Deri kütanöz folikül merkezli lenfoma	Periferik T hücreli lenfoma, başka şekilde sınıflandırılmamış
Mantle hücreli lenfoma	Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma
T hücre/histiyositten zengin B hücreli lenfoma	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK pozitif)
Bacak tipi deri kütanöz DBBHL	Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK negatif)

### 2.1.3. Tanı

NHL tanısı lenfoid dokuların normal yapısını bozan veya lenfoid olmayan dokuları istila eden ya da bunların her ikisini de gerçekleştiren klonal lenfoid hücrelerin tespit edilmesine dayanır. Tek bir lenfositin yalnızca morfolojisine bakılarak malign olarak tanımlanması zordur, çünkü normal lenfositler normal immün cevabın oluşumu sürecinde çoğalma ve farklılaşma sürecinde maligniteyi taklit edebilen morfolojiye sahip olabilirler. Bu nedenle, lenfomanın kesin tanısının koyulabilmesi için morfolojiyi oluşturan büyük bir hücre alanını göstermeye yetecek miktarda doku biyopsisinin alınması gerekir (10). Eksizyonel tanısal biyopsi önerilir. İntraabdominal retroperitoneal bölgeyi tutan hastalıkta ise laparoskopik biyopsi alınması gereklidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tanı koymak için önerilmez, ancak rekürrens durumunda yeterli olabilir.

Foliküler, marginal zon, lenfoplazmositik lenfoma gibi indolent lenfolamalar genellikle yavaş büyüyen, ağrısız periferik lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali veya sitopeniler ile prezente olurlar. Lenfadenopatiler spinal kord, orbita, üreter gibi basıya neden olabilecek bir bölgede değilse geç fark edilebilir. Primer ektranodal yayılım ve sistemik semptomlar başlangıçta nadirdir, hastalık ilerlediğinde görülür. Sistemik B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) daha çok agresif ya da yaygın evrede görülür. Kemik iliği tutulumu indolent lenfomalarda daha sık olmak üzere NHL hastalarının % 30-50'inde görülür. En sık ektranodal tutulum bölgeleri gastrointestinal sistem (GIS) ve deridir. B semptomları agresif NHL hastalarında daha sık görülür (18).



Başlangıç değerlendirme medikal öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren biyokimyasal analiz, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisini içerir. Laktat dehidrogenaz düzeyleri (LDH) tümör hücre proliferasyonunun bir ölçüsü ve prognostik faktör olarak ölçülmelidir.  $\beta$ 2-mikroglobulin tedaviye yanıt ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi gösterir (19). Evreleme ve prognostik amaçlarla yapılan diagnostik görüntüleme yöntemleri boyun, toraks, abdomen ve pelvik BT' ler kadar PET' i de kapsamaktadır.

$^{18}\text{F}$ -FDG-PET fonksiyonel metabolik aktiviteyi ölçer ve lenfomalı hastalar hakkında kantitatif bilgi verir. Evreleme ve takip esnasında tam bir değerlendirme sağlar (20). BT ile kombine kullanıldığında başlangıç evrelemeyi sağlar. Tedavi öncesi  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET çalışması rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın takibinde önemlidir. Özellikle diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)' da kemoterapiye erken yanıt ve rezidüel kitlelerin değerlendirilmesinde önemlidir. Kemoterapi (KT) esnasında ve sonrasında persistan PET anormallikleri daha sonraki relapsların habercisidir. Tedavi sonu normal PET iyi prognostiktir. Persistan PET anormallikleri tekrarlayan biyopsiler gibi ileri tanısal işlemleri gerektirir. Bununla birlikte tedavi sonrası anormal PET bulguları olup da uzun yaşam süreleri olan hastalar da vardır (12).

Tüm lenfomalara unilateral ya da bilateral, aspirasyonla beraber ya da tek başına kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Radyoimmünoterapi ihtimali varsa bilateral biyopsi önerilir. Kemik iliği tutulumu, yüksek LDH, çok sayıda ekstranodal tutulumla seyreden DBBHL' lı hastalarda serebrospinal sıvı (BOS)

incelemelidir. BOS incelemesi, diğer high grade lenfomalar (lenfoblastik lenfoma, Burkitt lenfoma gibi) ve HIV-ilişkili lenfomalar, primer santral sinir sistemi (SSS) lenfomaları, posttransplantasyon lenfoproliferatif hastalıklarda yapılmalıdır. Bilinen gastrointestinal lenfomalar, gizli GIS tutulumu fazla olan mantle hücreli lenfomalarda GIS incelenmelidir. Karşı testiste tutulum oranı yüksek olduğundan primer testiküler lenfomada karşı testisin ultrasonografik görüntülenmesi yapılmalıdır.

#### *2.1.4. Evreleme*

Non-Hodgkin lenfomada evreleme 1971 yılında tanımlanan Ann Arbor evreleme ölçütleri (Cotswold modifikasyonu) ile yapılmaktadır. Bu sistem tutulu alanların sayısı, ektranodal tutulum, konstitüsyonel semptomlar (6 ayda vücut ağırlığının % 10' undan fazla kilo kaybı, enfeksiyonla ilişkisiz 38<sup>0</sup>C üstünde ateş, gece terlemesi) varlığı veya yokluğuna dayanır (21) (Tablo 3).

Ann Arbor klasifikasyonunun esas kullanımı evre 1-2 hastalığı daha yaygın evre 3-4 hastalıktan ayırt etmektir. Ancak evre tek başına prognozu belirlemeyebilir. Örneğin yaygın tutulumla seyreden bir indolent lenfomada hastalık ileri evre olsa da yavaş seyirlidir. Hayati organ (santral sinir sistemi ve kemik iliği gibi) tutulumu daha önemli prognostik faktör olabilir. Hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktör lenfomanın histoloji ve morfolojisidir. İndolent lenfomalı bazı hastalar tedavisiz yıllarca yaşarken, high grade lenfomalarda bazen agresif tedavilere rağmen sağkalım sadece haftalarla

ölçülebilir. Histopatoloji dışında prognozu etkileyen tedaviye yön veren başka faktörler de vardır.

International Prognostic Index (IPI) sağkalımı bağımsız olarak belirleyen kolaylıkla saptanan klinik özelliklere dayanılarak agresif NHL' ları kategorize etmek için geliştirilmiştir (22). Bu model; hastanın yaş ( $> 60$  vs  $\leq 60$  yaş), Ann Arbor evre (III, IV vs I,II), LDH düzeyi ( $> 1$  vs  $\leq 1$ x normal seviye), ektranodal tutulum sayısı ( $\geq 2$  vs  $< 2$ ) ve performans statusu (ECOG 2-3 vs 0-1) içermektedir. IPI ve risk kategorileri aşağıda özetlenmiştir.

*Uluslararası prognostik indeks (IPI: International Prognostic index):*

*Prognostik faktörler (tüm hastalar için):*

- Yaş  $> 60$
- Evre III-IV
- Yüksek serum LDH
- Ektranodal tutulum sayısı  $\geq 2$
- Performans statusu  $> 2$

*Risk kategorileri:*

- Düşük (0 veya 1)
- Düşük-orta (2)
- Yüksek-orta (3)
- Yüksek (4 veya 5)

**Tablo 3.** Ann Arbor Evreleme Sisteminin Costwold Modifikasyonu\*

Evre	Tanım
I	Tek lenf nodu bölgesinde tutulum
II	Diyaframın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinde tutulum
IV	Bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın $\pm$ lenf nodu tutulumu
X	Bulky hastalık > 10 cm
E	Ekstranodal yayılım ya da tek izole ekstranodal organ hastalık
B	B semptomları (ateş, gece terlemesi, % 10 ve üzerinde kilo kaybı)

- \*. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Canellos GP, Young RC, et al. Report of committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7:1630-6.

60 yaş altı hastalar için daha farklı prognoz ve agresif tedavi yaklaşımı ihtiyacından dolayı Age Adjusted (AA) (yaşa göre ayarlanmış) IPI skoru kullanılır. AA IPI skorunda, artmış LDH düzeyi, Evre III-IV hastalık, PS (performans statusu) 2-4 kötü prognostik faktörlerdir. IPI skoru indolent lenfoma, mantle hücreli lenfoma, kök hücre nakline giden refrakter büyük B hücreli lenfoma, T hücreli lenfoma hastaları için prognozu belirlemede kullanılabilir (22-26). AA-IPI ve risk kategorileri aşağıda özetlenmiştir.

Yaşa göre ayarlanmış indeks (60 yaş ve üzeri hastalar için) (Age adjusted-

AA IPI):

*Prognostik Faktörler:*

- Evre III-IV

- Ekstranodal tutulum sayısı  $\geq 2$
- Performans statusu  $> 2$

*Risk kategorileri:*

- Düşük (0)
- Düşük-orta (1)
- Yüksek-orta (2)
- Yüksek (3)

IPI agresif lenfomalar için düzenlenmiş olduğu ve yüksek riskli indolent lenfomaları belirlemede zorluk nedeniyle folliküler lenfomalar için yeni bir prognostik model düzenlenmiştir. Folliküler Lenfoma International Prognostic Index (FLIPI), hastanın yaş ( $> 60$  vs  $\leq 60$  yaş), Ann Arbor evre (III, IV vs I,II), hemoglobin düzeyi ( $\geq 12$  vs  $< 12$  g/dL), tutulu nodal alanların sayısı ( $\geq 4$  vs  $< 4$ ), serum LDH ( $> 1$  vs  $\leq 1$ x normal seviye) düzeyini kapsar (27). Nodal alanlar, servikal, aksiler, inguinokrural, paraaortik ve/veya iliak, çölyak ve/veya mezenterik, diğer ansillar nodlardır (epitrokleal, popliteal alanlar gibi). FLIPI prognostik faktörler aşağıda özetlenmiştir.

*Folliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks (FLIPI):*

*Prognostik faktörler:*

- Yaş  $> 60$
- Ann Arbor evre III-IV
- Hemoglobin  $< 12$  g/dL

- Tutulu nodal alan sayısı > 4
- Yüksek serum LDH

Benzeri durum mantle hücreli lenfoma için de geçerlidir. Yaş, tanı anındaki lökosit sayısı, LDH düzeyi ve performans durumuna üzerinden hesaplanan bir prognostik skorlama ile mantle hücreli lenfomada da kabaca yüksek, orta ve düşük riskli grupları ayırmak mümkün olmuştur (9,28) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Basitleştirilmiş Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (MIPI)

Puan	Yaş (yıl)	ECOG	LDH/NÜS (U/l)	Lökosit (/mm <sup>3</sup> )
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6700
1	50-59	-	0,67-0,99	6700-9999
2	60-69	2-4	1-1,49	10000-14999
3	> 70	-	> 1,5	> 15000

#### 2.1.5. Tedavi

NHL genellikle radyoterapi, tek ajan ya da kombine kemoterapiler, immunoterapi veya radyoimmunokonjugat tedavi gibi tedavi modalitelerine iyi yanıt verir. Tedavi genellikle multidisiplinerdir. Lenfoma sistemik bir hastalıktır. Lokalize ya da perforasyon riski olan GIS lenfomalarda cerrahi tedavi gündeme gelebilir. Lenfomada tanısal eksizyonel biyopsi için cerrahi uygulanabilir. Orşiektomi testiküler lenfomalarda başlangıç tedavilerindedir. Bununla birlikte kemoterapi özellikle DBBHL gibi agresif lenfomalarda en önemli tedavidir.

Foliküler lenfoma gibi indolent lenfomalarda monoklonal antikor ve radyoimmunokonjugatlar güncel tedavi yaklaşımlarıdır.

## **2.2. B Hücreli Lenfomalar**

### *2.2.1. Foliküler Lenfoma*

Foliküler lenfoma, mutasyona uğramış germinal merkez B hücrelerinden köken alan ve nodüler ya da foliküler bir histolojik paterne sahip, yavaş (indolent) seyirli bir lenfoid neoplazmdır (29). NHL alt tipleri arasında, yaklaşık % 22' lik bir oranla, DBBHL' den sonra en sık görülen alt tiptir (30,31). Foliküler lenfoma yaygın lenfadenopati, kemik iliği tutulumu, dalak büyüklüğü ve daha az oranda lenf nodu dışı bölgelerin tutulumu ile karakterizedir. Sitopeni tablosu sık olmakla birlikte ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi B semptomlarına ise daha ender rastlanır. İmmünohistokimyasal incelemede, monoklonal immüoglobülin ve CD19, CD20, CD10 gibi hücre yüzey belirteçleri pozitif bulunmaktadır. Sitogenetik incelemede, tedavi yaklaşımında moleküler bir hedef olan anti-apoptotik protein BCL-2' nin aşırı ekspresyonuna yol açan t(14;18) translokasyonu ise yaklaşık % 85 oranında saptanmaktadır.

Evre IA-IIA hastalık çoğunlukla tutulu alanlara radyoterapi (RT) ile tedavi edilir (32-34). Sitopenisi olmayan, düşük tümör yüküne sahip asemptomatik olgularda, bekle ve izle seçeneği güncelliğini korumaktadır (35). Tedavi endikasyonu olan hastalarda ise, kemoterapi+rituksimab seçeneğinin toplam yanıt, yanıt süresi ve toplam sağkalımı arttırdığına ilişkin veriler bulunmaktadır. Randomize çalışmalar ile kemoterapi (özellikle CVP ve CHOP rejimleri) +

rituksimab ve tek ajan rituksimabı takiben konsolidatif amaçla idame tedavisinde rituksimab verilmesinin progresyonsuz sağkalımı arttırdığı kanıtlanmıştır (35-37). I<sup>131</sup> tositumomab ve Y<sup>90</sup> ibritumomab tiuxetan, murin anti-CD20 antikorları ile β-emitting radyoizotoplardır, yanıt oranları tek başına rituksimabdan yüksektir (38,39). Nüks hastalıkta ise, monoklonal antikor tedavisine eşlik edecek şekilde fludarabin ya da alkilleyici ajanları içeren ikinci sıra kemoterapötik tedavi kombinasyonları, seçilmiş hastalarda otolog ve allojenik kök hücre transplantasyonları ile yeni ajanlar, seçenekler arasında yer almaktadır (35).

### 2.2.2. Diffüz büyük B hücreli Lenfoma

DBBHL' lar, NHL' ların en sık görülen (% 31) alt tipini oluşturur (30,31). DBBHL, genellikle nodal veya ektranodal bölgeleri tutan bir veya daha fazla sayıda hızla büyüyen tümör kütlesi olarak ortaya çıkar. Sistemik B semptomları hastaların yaklaşık % 30' unda gözlenir ve hastaların yaklaşık yarısında LDH seviyeleri yüksektir. Hastaların % 40' ında ektranodal-ekstramedüller hastalık vardır. En sık ektranodal tutulum yeri GIS olmakla birlikte bu hastalık testis, kemik, tiroid, SSS, deri, karaciğer, meme, serviks, tükürük bezleri gibi hemen hemen her dokuda ortaya çıkabilir (40). Tipik büyük hücreli tümör kütlesi diffüz büyük lenfosit infiltrasyonu sonucunda normal lenfoid yapıların bütünüyle yok olmasına neden olur. Bu lenfomaların birçoğunda BCL-6' yı tek başına veya BCL-2, bazen de c-myc katılımı ile birlikte etkileyen kromozomal değişimler tespit edilir. Ayrıca prognoz üzerinde önemli etkisi olan p53 gen mutasyonları görülür.



Tedavide evre 1-2, <7.5 cm kitlesi (nonbulky) olan hastalarda 3 kür R-CHOP (Rituksimab- siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) + tutulu bölgeye RT, evre 1-2, >7,5 cm kitlesi (bulky kitle) olanlarda 6 kür R-CHOP + tutulu bölgeye RT verilirken; evre 3-4 olan hastalara 6 kür R-CHOP, büyük kitle varsa RT verilir (41). Yapılan çalışmalarda 3-8 siklus CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) rejimlerine RT eklenmesinin yanıt oranı ve sağkalım üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (42). İleri evrede daha agresif KT rejimlerinin CHOP rejimine üstünlüğü gösterilememiştir (43) Ara değerlendirmeden sonra tam yanıt (CR) alınan tüm hastalar ve parsiyel remisyon (PR) sağlanan evre III-IV hastalarda planlanan doz KT tamamlanmalıdır. YDT/OKİT relaps refrakter hastalıkta tedavi seçimidir. Kurtarma rejimlerinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (44). Ancak ikinci basamak tedaviyle CR elde edilen hastalarda PR alınanlara göre sonuçlar daha iyidir (45). Rituksimabın kurtarma rejimlerine (ICE, DHAP, MINE, EPOCH) eklenmesi yanıt oranları ve sağkalımı artırır (46-48).

### 2.2.3. MALT Lenfoma

MALT lenfomalar lokalize ve yavaş seyirlidir, en sık lokalizasyon GIS olup % 80 kadarı midede yer almaktadır (49,50). Tiroid, tükürük bezi, meme, orbitayı da tutabilir. Gastrik MALT lenfomalar Helikobakter pilori (HP) ile ilişki nedeniyle farklı tedavi edilirler. Gastrik MALT lenfomada HP eradikasyon tedavisi erken evrede regresyona yol açar ve ilk basamakta tercih edilebilir.

Submukozanın ötesine geçen ve t(11;18) olan lezyonlar HP eradikasyonuna daha az yanıt verirler.

HP ile enfekte olmayan ya da HP eradikasyonuna yanıt vermeyen hastalara mide loju ve lenfatiklere 30 Gy RT uygulanabilir (51). Bu tedavinin başarısız olduğu ya da kontraendike olduğu hastalara rituksimab veya KT hatta bazen cerrahi uygulanabilir. Nüks/refrakter olgularda kemoterapi-rituksimab kombinasyonu dikkate alınmalıdır (52).

#### *2.2.4. Mantle hücreli Lenfoma*

Mantle hücreli lenfoma (MHL) olgun B hücreli bir NHL olup değişik sınıflandırma sistemleri içerisinde sentrositik lenfoma, orta farklılaşma düzeyinde lenfositik lenfoma gibi sınıflandırılmış olsa da revize Avrupa-Amerika (REAL-Revised European-American Lymphoma Classification) ve DSÖ tarafından agresif bir B hücreli lenfoma olarak tanımlanmıştır (53-55). NHL' ların yaklaşık % 6' sını oluşturmaktadır (30,31). Hastalar tanı anında genellikle ileri evrede olup, yaklaşık % 75' i lenfadenopati ile prezente olurken kalan % 25 ektranodal hastalıkla karşımıza çıkmaktadır (56). Bazı hastalar kolonik lenfomatöz polipozis ile başvurabilir ve tanı alabilir (57). Olguların üçte birinde B semptomları görülür. Bazı olgular pansitopeni veya ciddi artmış lökosit sayısı ile karakterize lösemik evre ile başvurabilir (58). Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir ve genellikle lösemik faz ile birlikte (59). Lenfoma immünofenotipik olarak CD5 varlığı (KLL gibi) ile nitelenir, fakat kronik lenfositik lösemiden (KLL) farklı olarak CD23 eksprese etmez. Mantle hücreli lenfomaların çoğu BCL-1 protoonkogeni ile

ilişkili bir t(11;14) translokasyonu ile birlikte ve t(11;14) negatif olgularda bile revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanabilen güçlü bir siklin D1 ekspresyonu mevcuttur (10).

MHL hastaları için prognoz kötüdür, median sağkalım yaklaşık 3 yıldır. Doksorubisin, vincristin ve deksametazon ile alterne cytarabin ve metotreksat (Hyper-CVAD-MA) yanıt oranlarını artırır, bununla birlikte hastaliksız sağ kalım persistan relapslar nedeniyle plato çizer (60). Yeni tanı konulan hastalarda Hyper-CVAD alterne MA rejimine rituksimab eklenmesi ile 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranı (FFS-failure free survival) ve OS (toplam sağkalım) % 64 ve % 82 bulunmuştur (61). Ancak 65 yaş üstündeki hastalarda toksisitenin arttığı ve FFS' in kısaldığı gözlenmiştir. İleri evre ve bulky hastalığı olan MHL' lar için sistemik tedavi olarak R-Hyper-CVAD veya R-EPOCH rejimi, yaşlı hastalarda ve yoğun KT tolere edemeyecek hastalarda R-CHOP rejimleri önerilir. Özellikle ileri evre ve orta-yüksek riskli hastalar otolog ya da allojenik transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (62). Lokalize hastalık ile ilgili az veri olmasına karşın kombinasyon KT ve tutulu alan RT önerilir. Relaps refrakter olgularda fludarabin, siklofosamid, mitoksantron içeren kombine kemoterapiye rituksimab eklenmesi OS uzatır (63). Nüks/refrakter hastalıkta bendamustin-R, bortezomib, lenalidomide, ilk remisyon süresi uzun hastalarda otolog kök hücre veya azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimleri ile allojenik kök hücre nakli uygulanabilir. Bu aşamada her hastanın mümkünse klinik çalışmalara dahil edilmesi en uygun yaklaşım olarak görülmektedir (55).

## 2.3. T Hücreli Lenfomalar

### 2.3.1. T hücreli Prelenfositik Lösemi

T-hücreli prolenfositik lösemi (T-PLL) olgun posttimik fenotipli küçük ve orta boy prolenfositlerin çoğalması ile karakterize, perifer kan, kemik iliği, lenf nodu, karaciğer, dalak ve deri tutulumu ile seyreden agresif bir T hücreli lösemidir (64). T-PLL, erişkinlerde 30 yaş üzeri olgun lenfositik lösemi vakalarının % 2 sini oluşturur, ortanca görülme yaşı 65' tir.

Hastaların çoğunda hepatosplenomegali ve yaygın lenfadenopati mevcuttur. Hastaların % 20' sinde cilt tutulumu ve az bir kısmında başta plevrada olmak üzere seröz sıvılar görülür (65). Anemi ve trombositopeni yaygın olup, lenfosit sayısı genellikle  $>100 \times 10^9$  ve hastaların yarısında  $>200 \times 10^9$  dur. Serum immunglobulin düzeyleri normal, HTLV-1 serolojisi negatiftir (64).

İmmünofenotipik incelemede T-prolenfositler, TdT ve CD1a negatif, CD2, CD3 ve CD7 pozitif olan periferik T hücreleri olup; CD3 membran ekspresyonu zayıf olabilir. CD52 genellikle yüksek düzeyde eksprese edilir ve tedavide bir hedef olarak kullanılabilir. Hastaların % 60' unda hücrelerde CD4 +/ CD8- , % 25 inde CD4+/CD8+ ve çok az hastada da sadece CD8+ olarak bulunmuştur (65-67).

Hastalık konvansiyonel kemoterapiye genellikle dirençli olup hızla ölüme götürür (7 ay) (68). Güncel olarak önerilen en iyi tedavi olan alemtuzumab ve sonrasında mümkünse kök hücre nakli ile konsolidasyon tedavisi, bu süreyi oldukça uzamıştır (4 yıl) (66). Bu yüzden, asemptomatik safhadaki takibin uygun verici arayışı ve transplant hazırlıkları açısından değerlendirilmesi önerilir.

Alemtuzumab (Campath-1H) normal ve malign T (yüksek yoğunlukta) ve B lenfositleri ile monositlerde eksprese olup, hematopoetik kök hücrelerde olmayan CD52 antijenini hedefler. Alemtuzumabla remisyon sonrası ortaya çıkan nükslerde alemtuzumabın yeniden kullanılması daha kısa süreli remisyon sağlansa da etkili olmuştur. Ancak nükslerde alemtuzumab kullanımı öncesi, azalmış olabilecek CD52 ekspresyonunun test edilmesi yararlı olabilir. Nelarabin potansiyel alternatif ajanlardan birisidir (67).

### *2.3.2. T hücreli büyük Granüler Lenfositik Lösemi*

T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi (T-LGL lösemi), CD3+ LGL'lerin klonal proliferasyonu olarak tanımlanır. Olgun lenfositik lösemilerin % 2-3 kadarını oluşturur. Bu hastalık 25 yaşından önce nadirdir ve olguların çoğunluğu 45-75 yaş grubunda görülmektedir (64). T-LGL lösemili olguların % 15-40 kadarı başta romatoid artrit olmak üzere otoimmün hastalıklarla, % 5-10 kadarı otoimmün sitopeniler ile, % 10 kadarı diğer neoplaziler ile birliktelik gösterir (69-71). Ayrıca nadiren viral enfeksiyonlarla (HIV, CMV, EBV, HCV) birlikte ve post-transplantasyon (solid organ ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası) dönemde de T-LGL lösemi olguları rapor edilmiştir. Dalak tutulumu hemen hemen tüm olgularda mevcuttur. Kemik iliği tutulumu hastaların % 90 kadarında mevcuttur (72).

T-LGL lösemilerin çoğu (% 80-90) CD3+/CD8+/CD16+/CD57+, T hücre reseptör (TCR)- $\alpha\beta$ +, CD4-/CD56-/CD28- bir yüzey fenotipik görünümüne sahiptir (73-75). Bazı olgularda CD8 ile birlikte veya CD8 ekspresyonu olmaksızın CD4

pozitif olabilir. CD4-/CD8- fenotip nadiren tanımlanmıştır. CD52 keza bu hücrelerde mevcuttur. T-LGL lösemili hastaların yaklaşık yarısında killer immünglobulin-like reseptör (KIR, CD158) ekspresyonu tanımlanmıştır (76). Oldukça nadir rastlanan CD3+/CD56+ ve CD3+/CD26+ T-LGL lösemi subtipleri daha agresif bir seyir gösterir (77,78).

Vakaların çoğunda indolent bir seyir vardır. T-LGL lösemilerde kronik nötropeni % 84, anemi % 50, trombositopeni % 20 oranlarındadır. Nötropenili hastaların yaklaşık yarısında nötrofil sayısı <500/ $\mu$ L olan ağır nötropeni mevcuttur. Periferik kanda mutlak LGL sayısı artmıştır ve çoğu hastada >2000/ $\mu$ L, medyan LGL sayısı ise 4200/ $\mu$ L' dir.

T-LGL lösemi olguları sıklıkla asemptomatik seyreder ve yaklaşık olarak hastaların yarısında tedaviye gerek yoktur. Tedavi gereken hastalar düşük doz metotreksat, siklofosfamid, siklosporin, kortikosteroid veya pentostatin gibi ajanlardan fayda görebilir (70,79). Nüks veya refrakter olgularda alemtuzumab, pürin analogları (2-CDA, pentostatin, fludarabin), splenektomi ve kombinasyon protokolleri uygulanmıştır (72).

### *2.3.3. Kronik NK hücreli Lenfoproliferatif Hastalık*

Bilinen bir sebep olmaksızın periferik kanda matür görünümlü NK (natural killer) hücrelerinin 6 aydan uzun süre 2000/ $\mu$ L' den yüksek olması kronik NK hücre lenfositoz olarak tanımlanır. Tüm LGL hastalıklarının yaklaşık % 5 kadarını oluşturur. Ortalama görülme yaşı 60' tır. Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı benzerdir (64,72).

Neoplastik ve reaktif NK hücrelerini ayırt etmek oldukça güçtür. Morfolojik olarak bu hücreler T-LGL lösemiye benzer LGL görünümündedir. İmmunfenotipik olarak ise NK hücre özellikleri taşırlar (CD3-/CD4-/CD8-/CD57-/CD16+/CD56+). Çoğu hasta asemptomatiktir. Hastaların % 40 kadarında ise sitopeniler, vaskülit, nöropati veya splenomegali görülebilir (80). Lenfadenopati, hepatomegali, saf eritroid seri aplazisi, aplastik anemi ve trombositopeni nadirdir.

Yavaş seyirli bir hastalık olduğundan tanı anında genellikle tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Sitopeni gelişen ya da semptomatik olan hastalarda tedavi verilmelidir. T- LGL lösemide olduğu gibi metotreksat, siklofosfamid veya onların prednisonlu kombinasyonları kullanılabilir (81). Başka ajanlarla tedavi deneyimleri ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Alemtuzumab ile tedavi cevabı sağlanan olgu raporları mevcuttur (82).

#### *2.3.4. Agresif NK hücreli Lösemi*

CD3-/CD56 + LGL' lerin klonal neoplastik proliferasyonu agresif NK-hücre lösemi (ANKL) olarak tanımlanır. Tüm LGL lösemilerin % 10-15 kadarını oluşturur. Asya kıtasında sıklığı biraz daha fazladır. EBV ile güçlü ilişkisi virüsün patojenik rolü olduğunu düşündürmektedir. Ortalama görülme yaşı 42' dir. Erkeklerde biraz daha sık rastlanır (64,72).

Tipik yüzey immünfenotipik görünüm CD3-/CD57-/CD4-/CD8+/CD16+/CD56+' dir (75). CD3+ T-LGL lösemiden farklı olarak TCR

eksprese etmez, dolayısıyla TCR gen rearanjmanı çalışılarak klonalitenin gösterilmesi olanaksızdır (83).

T-LGL lösemi ve NK hücrelerinin kronik lenfoproliferatif hastalıklarına göre klinik seyir akut ve oldukça agresiftir. Sıklıkla B semptomları, sarılık, splenomegali (% 90), hepatomegali (% 60) ve lenfadenopati (% 27) başlangıç semptom ve bulgularını oluşturur. Anemi (% 100), nötropeni (% 50) ve trombositopeni (% 75) sıktır. Periferik kanda mutlak LGL sayısı T-LGL lösemiden daha yüksektir; genellikle (% 70) 10.000/  $\mu\text{L}$ ' yi aşmıştır. Tüm hastalarda kemik iliği infiltrasyonları ve bazı hastalarda kemik iliği fibrozisi mevcuttur. Gastrointestinal sistem, periton ve santral sinir sistemi tutulumları seyrek olarak görülmektedir. Cilt tutulumu oldukça nadirdir. Dissemine intravasküler koagülasyon, hemofagositik sendrom, karaciğer disfonksiyonu ve multiorgan yetersizliği gelişebilir (64,72).

Bu hastalığın etkin bir tedavisi yoktur. Kombinasyon kemoterapiler sıklıkla etkisizdir. Akut lenfoblastik lösemi benzeri kemoterapi rejimlerini takiben allojenik kök hücre nakli ile başarı elde edilmiş vaka raporları mevcuttur (84). Klinik seyir belirgin agresif ve prognoz oldukça kötüdür. Ortalama yaşam süreleri 2 ay kadardır (85).

### 2.3.5. Çocukluk çağının sistemik EBV (+) T hücreli Lenfoproliferatif

#### *Hastalıkları*

Aktif sitotoksik fenotipli EBV ile enfekte T hücrelerinde klonal çoğalma ile giden, çocukluk çağının oldukça nadir görülen bir hastalıdır. Hastalık,



bağışıklık sistemi normal olan çocuklarda, sıklıkla Asya (özellikle Japonya ve Tayvan) ve Latin Amerika yerlilerinde gözlenmektedir (64,86-90). Sadece çocukluk çağında değil, adölesan ve genç erişkinlerde de gözlenmektedir. Ateş ve halsizlik ön plandadır. En sık tutulan bölgeler karaciğer, dalak, lenf nodu ve kemik iliğidir. Lenfadenopati, hepatosplenomegali, karaciğer yetmezliği gelişebilir. Çoklu organ yetmezliği, hemofagositik sendrom, sepsis ve ölümlle sonuçlanabilen hızlı ve agresif bir seyir gösterir (91). Prognoz oldukça kötüdür. Olguların çoğunda hastalık, hızlı gidişli olup, akut primer EBV enfeksiyonunu takiben gelişmekteyse de, bazılarında kronik aktif EBV enfeksiyonu (KAEBV) gösterilmiştir (90-93)

Neoplastik T hücreleri, immünofenotipik olarak CD2+, CD3+, CD8+ ve CD56- özellik gösterirler. T hücre fenotipi ve monoklonal olarak TCR rearanjmanı taşırlar ve Epstein-Barr kodlu RNA (EBER) içerirler (94). Spesifik bir tedavisi yoktur, hemofagositik sendrom geliştirse hızla kontrol altına alınmalıdır. Kemoterapiye geçici yanıt verseler de hızlı seyir, ölümlle sonuçlanır (94-95).

### *2.3.6. Hidroa vaksiniiform benzeri Lenfoma*

Hidroa vaksiniiforme benzeri T hücreli lenfoma, sıklıkla çocukluklarda gözlenen, EBV' nin (+) olduğu bir çeşit deri malignitesidir. Böcek ısırıklarına ve güneşe karşı artmış duyarlılık mevcuttur (64). Bu nedenle lezyonlar, derinin güneşe daha fazla maruz kaldığı bölgelerde, özellikle de yüzde gözlenir. Lezyonlar, sivrisinek ısırığının alerjik döküntüsüne benzer. İlginç olarak KAEBV

enfeksiyonlu olguların yaklaşık 1/3' ünde sivrisinek alerjisi ve NK hücre proliferasyonu gösterilmiştir (87). Klinik gidiş değişkendir. Hastalığın geç döneminde ateş, zayıflama, lenfadenopati ve hepatosplenomegalinin eşlik ettiği sistemik semptomlar gelişir. Allojenik transplantasyon, tek küratif tedavi şeklidir (90).

### *2.3.7. Erişkin T hücreli Lösemi/Lenfoma*

Büyük ölçüde pleomorfik lenfoid hücrelerden oluşan bir periferik T hücre neoplazisidir. 1977 yılında Uchiyama ve ark. (96) tarafından Japonya' da olası viral etyolojinin neden olduğu klinik durum olarak tanımlanmıştır. Sonrasında Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma (ETLL) tanılı hastalarda yeni retro RNA virusu, HTLV-1 izole edilmiştir. Karsinojenik ilişki nettir. Anne sütü, seksüel geçiş, kan transfüzyonu ile bulaşabilir. Japonya' da HTLV- 1 taşıyıcılarında hayat boyu ETLL gelişme riski % 1-5' tir (64,97). ETLL sadece erişkinlerde görülür ve başlangıç yaşı 20-80 arasında değişmektedir, ortalama yaş 58' dir. Erkeklerde daha fazla görülür.

Hastalık akut, lenfoma, kronik, sinsi (smoldering) olarak 4 alt tipte incelenir. Akut tip lösemik tablo ile karakterize, hepatosplenomegali, yaygın lenfadenopati, kemik iliği infiltrasyonu, cilt lezyonları, yüksek beyaz küre sayısı , lenfositoz, yüksek LDH düzeyi ve hiperkalsemi ile seyreden, ortalama yaşam süresinin yoğun kemoterapi ile dahi 1 yıldan daha az olduğu agresif bir formdur. Kronik tip artmış beyaz küre sayısı, hafif lenfadenopati veya hepatosplenomegalinin saptandığı, normal veya hafifçe yükselmiş LDH

seviyesinin saptandığı yavaş gidişli bir formdur. Lenfomatöz tip belirgin lenf bezi büyümesi olmasına karşılık periferik kan bulgularının buna eşlik etmediği bir formdur. Sinsi alt tip ise periferik kanda az sayıda malign hücrenin saptandığı, hafif lenfadenopati, hepatosplenomegali veya kemik iliği tutulumunun eşlik ettiği, cilt tutulumu da olabilen yavaş seyirli ve az görülen bir tiptir. Kronik ve sinsi formların akut forma dönüşme olasılıkları vardır (98,99)

En belirgin özellik multilobe, yoğun kromatin ağına sahip, büyük nükleuslu, Reed-Sternberg hücreleri ile karışabilen (Flower-cell) pleomorfik tümör hücreleridir. Bu hücreler CD2, CD3, CD4, CD5, CD25, nadiren CD30 pozitif iken CD7, CD8 ve ALK negatiftirler.

Klinik form, yaş, performans durumu, LDH yükselmesi, yüksek  $\beta$ 2-mikroglobulin, yüksek serum CD25 düzeyi, yüksek serum nöron spesifik enolaz düzeyi, hiperkalsemi varlığı temel prognostik faktörlerdir (100,101). Tedavide tek başına kombine kemoterapi ile başarı elde etme olasılığı çok azdır, tedaviye anti-retroviral tedavi ve mümkünse allojenik kök hücre transplantasyonu eklenmesi başarı oranlarını arttırabilir. En iyi yanıtlar zidovudin, interferon ve kemoterapi kombinasyonu ile elde edilmektedir. Kök hücre nakli ile konsolidasyon genç hastalarda düşünülmelidir. (98).

#### 2.3.8. Ekstranodal NK/T hücreli Lenfoma, Nazal Tip

ABD ve Avrupa' da nadir görülen bu tip Güney Amerika ve Asya' da, erişkin yaş gruplarında ve erkeklerde daha sıktır. Hücreler genellikle küçük ve orta boydadır. CD2, CD56, sitoplazmik CD3 $\epsilon$  pozitif iken yüzeyel CD3

negatiftir. Normal NK hücrelerinden farklı olarak CD4 ve CD16 negatiftir. Granzim b, T hücre kısıtlı intrasellüler antijen ve perforin gibi sitotoksik granüller içerirler. DSÖ sınıflamasına göre ektranodal NK7T hücreli lenfoma, nazal tip (ENKTL-NT) tanısı için bu sitotoksik granüller ve EBV pozitifliği gerekliliktir (97).

Genellikle burun bölgesini, paranasal sinüsleri, damak, yüzün orta hat yapılarını daha seyrek olarak deri, testis, GIS ve yumuşak dokuları tutabilir. Lezyon genellikle kıkırdak, kemik ve yumuşak dokuların lokal destrüksiyonuna neden olur (102). Agresif seyirli ve yüksek mortalite oranları olan bu tipte bazı olgularda hemofagositik sendromla karşılaşılır (103,104). Son zamanlardaki retrospektif analizde NK lenfomalarda tespit edilen 18-FDG PET-BT SUV<sub>max</sub> (Standardized uptake value-maximum)  $9.2 \pm 4.5$  değerinin, saldırgan lenfomalarda düşükken, yavaş seyirli lenfomalarda yüksek olduğu gösterilmiştir (105).

Evre 1-2 için RT iyi bir tedavi yöntemidir. Lokalize yaygın hastalık için RT ile tam yanıt oranları % 40-80, 5 yıllık yaşam beklentisi, % 40-59 arasındadır. Başlangıçtaki yüksek remisyon oranlarına rağmen nüks % 50 düzeyindedir. Sistemik nüksler % 25-30 oranında görülebilir. Bu nüks oranları nedeniyle tolere edebilen hastalarda sistemik KT ile RT standart tedavidir. Sıklıkla CHOP kullanılır. KT ile yanıt oranları % 40-60' tır. Hücrelerdeki çoklu ilaç direnci, yüksek P-glikoprotein nedeniyle ankrasiklin ve vinka alkaloidlerine direnç vardır. P glikoprotein dışı eflüks gösteren L-asparaginaz, ifosfamid ve metotreksat ile daha iyi yanıt oranları elde edilmiştir. Bu neden ile 6 kür SMILE (deksametazon, metotreksat, ifosfamid, L-asparajinaz, etoposid) kemoterapi protokolü 3 kürden

sonra tutulu alan RT standart tedavi olmuştur. Evre 3-4 için esas tedavi KT' dir. SMILE ile toplam yanıt oranı % 67, tam yanıt oranı % 50' dir. Sonrasında ileri, refrakter hastalıkta olog kök hücre naklinin (OKHN) yaşam avantajı sağladığı gösterilemediğinden küçük hasta serilerine göre tek küratif yöntem olan allojenik kök hücre nakli (AKHN) uygun hastalarda yapılmalıdır. OKHN evre 1-2 hastalıkta ilk ya da ikinci remisyonda yapılmalıdır (41,97,106,107)

### *2.3.9. Enteropati ile ilişkili T hücreli Lenfoma*

Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma (EİTL) intraepitelyal T lenfositlerin intestinal tümörüdür. İnflamatuar zemin, nekroz çok sayıda lenfoid hücreler yanında histiositler, eosinofiller görülür. Villöz atrofi, kript hiperplazisi, lamina propriada lenfosit ve plazma hücre artışı, intraepitelyal lenfositoz gösterir. Tip 2 EİTL olarak tanımlanan % 10-20 olgu monoforfik orta boya hücrelerden oluşur, zeminde inflamasyon yoktur, nekroz çok azdır. EİTL tüm GIS lenfomalarının % 5' inden azını oluştururken, çölyak hastalığının (ÇH) en sık neoplastik komplikasyonudur. Kuzey Avrupa gibi ÇH' nin sık olduğu bölgelerde fazladır. ÇH olanların % 2-5' inde intestinal lenfoma gelişebilir ve % 65' i T hücrelidir (97,108,109).

Genellikle jejunum daha az sıklıkla ileumu tutar. Hastaların çoğu karın ağrısı, kilo kaybı, ishal, ince barsak perforasyonu, barsak obstrüksiyonu ile prezente olurlar. Tümör genellikle multifokaldır ve ülser nodüller, plaklar, darlıklar yada daha az sıklıkla büyük kitleler oluşturur. EİTL hücreler CD3+, CD5-, CD7+, CD8-/+, CD4-, CD103+, TCRβ+/- şeklindedir, CD30 eksprese

edebilirler. Tip 2 EİTL farklı olarak CD3+, CD4-, CD8+, CD56+ ve TCRβ+' dir (110-113).

EİTL tedavisiz dirençli çoklu ülserlerin perforasyonu nedeniyle ölümcüldür. Evre en önemli prognostik faktördür. Sınırlı hastalıkta 5 yıllık olguya-özgül yaşam % 60' dan fazla iken, ileri hastalıkta % 25' e geriler. Perforasyon, yüksek dereceli histoloji, çoklu lezyon kötü prognostik faktörler olarak sayılabilir. Tedavi standart değildir. Cerrahinin rolü obstrüksiyon oluşturabilecek kitlelerde debulking amaçlıdır ve perforasyon ile sınırlıdır. Radyoterapi bulky hastalık varlığı, rektal tutulum, tam olmayan rezeksiyonda kullanılır. Standart kombine anti-lenfoma tedavilerinin sınırlı kullanımı nedeniyle, bazı yazarlar küçük serilerde yüksek doz KT ile OKHN önermektedirler. İlginç olarak dirençli ÇH' da OKHN EİTL' den koruyabilir. Nüks refrakter hastalarda standart tedavi yoktur. OKHN, alemtuzumab ile DHAP kombinasyonu, RT kullanılabilir (41,108,114-116).

*2.3.10. Periferik T hücreli Lenfoma, başka şekilde sınıflandırılmamış, Anjiyoimmünoblastik T hücreli Lenfoma, Anaplastik büyük hücreli Lenfoma (ALK pozitif ve negatif)*

Periferik T hücreli lenfoma, başka şekilde sınıflandırılmamış (PTHL-BŞS), periferik T hücreli lenfomaların en sık tipidir. Bütün dünyadaki PTHL' ın % 25,6' sını oluşturur (117). PTCL-BŞS olgular genellikle ileri yaşlarda ( 6. dekat) ve ileri evrelerde ( olguların % 65' i evre 4) tanı alan, klinik olarak agresif seyirli, genellikle nodal, bazen de ektranodal tutulum ( karaciğer, GIS, cilt,

kemik iliği) ile başvuran olgulardır. B semptomları, kaşıntı, eozinofili, hemofagositik sendrom ve yaygın lenfadenopati görülmesi sıktır (99,118). PTHL-BŞS genellikle aberran T hücre fenotipi ile birlikte CD5 ve CD7 kaybıyla karakterizedir. CD4 + / CD8- fenotipi nodal durumlarda hakimdir. CD52' nin vakaların % 60' ında olmadığı bildirilmiştir. CD30 istisnai biçimde CD15 ile eksprese olabilir, ancak genel fenotipik profili ve morfolojisi anaplastik büyük hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfomadan ayrımını sağlar (119,120). T hücreli lenfomalar için ileri yaş, kötü performans skoru, artmış laktat dehidrogenaz düzeyi ve kemik iliği tutulumunu içeren bir prognostik indeks tanımlanmıştır. Bu prognostik indekse göre 5 yıllık toplam sağkalım 4 faktörün pozitif olduğu grupta % 18, sadece bir faktörün pozitif olduğu grupta % 62 bulunmuştur (121,122).

Şu anda anji-immunoblastik T hücreli lenfoma (AITL) olarak tanınan hastalık, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali, anemi ve hipergammaglobulinemi ile karakterize bir klinik sendrom olarak 1970' lerde tanımlanmış olup T hücreli lenfomaların % 19,5' ini oluşturmaktadır (117,123). Sıklıkla 6. ve 7. dekada görülür (ortalama yaş 59- 64). Kadın/ erkek oranları eşittir ve yaygın periferik lenfadenopatiler, ateş, kilo kaybı ile sistemik bir hastalık şeklinde ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık yarısında cilt döküntüleri, artraljiler vardır. Laboratuvar testlerinde anemi, hipergamaglobulinemi ve artmış LDH saptanır. Hastaların çoğunda dolaşan otoantikolar kendilerini pozitif direkt antiglobulin testi, soğuk aglutininler veya dolaşan immün kompleksler şeklinde belli eder. Hastalarda aynı zamanda dalak, kemik iliği, karaciğer, akciğer ve cilt gibi ektranodal tutulum alanları da olabilir. Neoplastik T hücreler CD2, CD3,

CD4, CD10, CXCL-13, PD1 ve genellikle BCL-6 pozitiftir. Sitogenetik çalışmalarda AİTL' lı hastalarda tekrarlayan 3q, 5q ve 21. kromozomların kazanımları gösterilmiş olmakla birlikte, bu değişikliklerin etkilediği genler bilinmemektedir. Yakın zamanda gen ekspresyon profil analizleri, AİTL patogenezinde, tümör mikroçevresinin rolü olabileceğini göstermiştir. EBV ve insan herpes virüs 6' nın AİTL ile ilişkisi uzun yıllar sorgulansa da şimdiye kadar hastalıkla herhangi bir virüs arasında kesin ilişki kurulamamıştır (64,99,121,124-127).

Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), ilk olarak Stein ve arkadaşları tarafından 1985' te büyük anaplastik CD30 taşıyan lenfositlerden oluşan lenfoma olarak tanımlanmıştır. (1). Karakteristik translokasyon olan t(2;5) (p23;q35) nükleoplazmin (NPM)/anaplastik lenfoma kinaz (ALK) (NPM-ALK) füzyon proteinine ve bunun sonucunda ALK tirozin kinazın aktivasyonuna yol açarak, kontrolsüz hücre proliferasyonuna neden olur. NPM-ALK translokasyonları sistemik ABHL' ların % 60-85' inde görülürler. Kendine özgü klinikopatolojik özelliklerinden dolayı ALK-pozitif ABHL, DSÖ sınıflamasında ALK-negatif ABHL' den ayrı olarak kabul edilmiştir. ALK-pozitif hastaların ortalama yaşı 34, ALK-negatif ABHL' lı hastaların ortalama yaşı 58' dir. ABHL' ların birkaç morfolojik tipi tanımlanmıştır: monomorfik, Hodgkin benzeri, lenfohistiyositik ve küçük hücreli. Bütün bu morfolojik farklılığa rağmen bütün ALK-pozitif ABHL' lar CD30, t(2;5) ve varyantlarını eksprese ederler. Bunların çoğunda epitelyal membran antijeni (EMA) pozitiftir. CD3 negatif bulunurken diğer T hücre belirteçleri pozitiftir. Reed-Sternberg hücrelerinden farklı olarak ABHL hücreleri



CD15 negatiftirler. Bu özellik, Hodgkin hastalığı ile ayırımında önemli rol oynar. Hastaların yarısından fazlasına evre IV' te tanı konur. B semptomları sık görülür. Lenf nodlarının yanında ektranodal bölgeleri de tutabilir. Sıklıkla cilt, kemik, akciğer, kemik iliği ve karaciğer tutulabilir (121,128-131)

PTHL' da tedavi seçimlerimizi yönlendirecek randomize klinik çalışmaların yokluğundan mevcut olan en iyi verileri yorumlamamıza ve kendi tecrübelerimize güvenmeliyiz. PTHL hastaları için beklenen sonuçlar hakkındaki bilgimiz büyük oranda iki büyük retrospektif çalışmaya dayanmaktadır: The International T Cell Project – ITCP ve British Columbia Cancer Agency – BCCA serileri. Serilerde sırasıyla 1314 ve 199 vaka bildirilmiştir. ITCP ve BCCA, PTHL hastalarında CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) tedavisi ile beklenen sağkalım sonuçları hakkında bilgi almak için faydalı serilerdir. ITCP' de hastaların % 85' inden fazlası CHOP tedavisi almıştır, ALK-pozitif ABHL' ların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı (FFS) % 60, PTHL-BŞS' ların, AİTL' ların ve ALK-negatif ABHL' ların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları (FFS) sırasıyla % 20, % 18 ve % 36 olarak bulunmuştur. BCCA serilerinde de PTHL-BŞS, AİTL ve ABHL için 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları sırasıyla % 29, % 13 ve % 28 gibi benzer sonuçları gözlenmektedir. Aynı zamanda tüm gruplarda sağkalım IPI yüksek olanlarda kötüdür. (132).

Hastaların büyük çoğunluğu CHOP tedavisi alacak olmasına rağmen elimizde yeteri kadar ikna edici veri bulunmadığından PTHL' larda standart tedavi tercihleri ya da yaklaşım konusunda uzlaşamamıştır. Bugüne kadar öncelikle aktif ajan ekleyerek birkaç CHOP tedavisini geliştirme girişiminde

bulunulmuştur. Genel olarak bu çalışmalar yanıt oranlarında küçük iyileşmeler göstermekte; fakat sıklıkla aşırı toksisite sebebiyle daha az umut verici progresyonsuz sağ kalım oranları vermektedir. Bu durumun en açık örneği, birkaç faz 2 çalışmasında % 65' den % 71' e varan etkileyici tam remisyon oranları sunan CHOP tedavisine anti-CD52 antikoru alemtuzumab eklenmesidir. Fakat bu çalışmalarda John Cunningham virüs ensefaliti, invaziv aspergillozis, Pnömosistis karini pnömonisi, sepsis, EBV-ilişkili lenfoma ve sitomegalovirüs reaktivasyonu dahil ciddi, tedaviye bağlı komplikasyonlar gözlenmiştir (133-135). Benzer şekilde, CHOP' a denileukin diftitoks eklenmesiyle yapılan faz 2 çalışmada genel yanıt oranı (overall response rate-ORR) ve CR oranları sırasıyla % 65 ve % 55 olarak bulunmuş; fakat bir kür tedavi sonrası 3 hastada ölüm ve başka 4 hasta toksisite sebebiyle çalışma dışına alınmıştır (136). CHOP' a dayalı tedavinin yetersizliklerinin farkında olan Southwest Oncology grubu bu tedaviden tamamen vazgeçip yerine gemsitabine dayalı rejime geçmiş (sisplatin, etoposid, gemsitabin ve Solu-medrol), PTHL' ya karşı ilaçları kombine etme mantığına dayanmasına rağmen % 39 genel yanıt oranı ve 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranının % 12 saptanmasıyla ile bu faz 2 çalışmanın sonuçları hayal kırıklığına uğratici bulunmuştur (137).

CHOP tedavisini eklemelerle geliştirmenin faydalarını destekleyen en ikna edici veri, etoposid eklenen çalışmalardan gelmiştir (CHOEP). German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group grubu, 7 farklı prospektif faz 2 veya faz 3 protokolüne göre tedavi edilen bir grup PTHL hastasını analiz etmiştir (138). Çoğu PTHL' nin 4 majör alt tipinden birine sahip: ALK-pozitif ABHL' lı

78, ALK-negatif AHBL' lı 113, PTHL-BŞS' lı 70 ve AİTL' lı 28, toplam 320 PTHL hastası çalışmalara dahil edilmiştir. Yazarlar, normal LDH seviyelerine sahip <60 yaş hastalarda; CHOP+etoposid tedavisi alanların yalnızca CHOP tedavisi alanlarla karşılaştırıldığında 3 yıllık olaysız sağkalım (event free survival-EFS) oranlarının % 75,4' e karşın % 51 gibi belirgin olarak daha iyi sonuçlar almasına rağmen, OS' da fark olmadığı sonucuna varmıştır. ALK-pozitif ABHL hastalarında en çok fayda görünmekle birlikte diğer alt tiplerde de CHOP+etoposid tedavisinde daha iyi olaysız sağ kalım sonuçlarına gidış görülmüştür ( $P= .057$ ). Yaşlı hastalarda etoposid eklenmesi belirgin toksisiteye neden olmuştur. Genel olarak CHOEP seçilmiş hastalarda avantaj sağlıyor gibi gözükmele birlikte, PTHL' larda CHOP' a üstünlüğünün onaylanması gerekmektedir. The Nordic Group, CHOEP indüksiyon tedavisini PTHL' da birinci basamakta kök hücre naklini değerlendirdikleri prospektif çalışmalarında kullanmıştır (139). Bu faz 2 çalışmada hastalara iki haftalık CHOEP-14' ü takiben OKHN uygulanmış, CHOEP' a genel yanıt oranı % 82 ve CR oranı % 51 olarak bulunmuştur. Bir faz 2 çalışma sonuçları konusunda dikkatli olunması gerekse de; CR oranı, Reimer ve arkadaşları tarafından CHOP kullanılarak yapılan ve % 39 CR sağlanan prospektif çalışmadan daha yüksek görünmektedir (140). Dahası, Nordic Group' un yürüttüğü çalışmaya katılan hastaların medyan yaşı daha yüksek (46' ya karşın 57) ve hastalar daha yüksek risk grubunda bulunmaktadır ( $IPI \geq 2$ ; % 51' e karşın % 72). Bu sonuçlara dayanarak, etoposidin CHOP' a eklenmesinin, belirgin toksisiteye sebep olmadığı sürece mantıklı bir yaklaşım gibi durduğuna inanılmaktadır.

PTHL hastalarında ilk remisyonda OKHN ile konsolidasyonu destekleyen randomize çalışmalar olmamakla birlikte, birkaç prospektif çalışma ilk basamakta kök hücre naklinin faydalı olduğunu öne sürmektedir. Bu çalışmalardan en büyüğü olan d' Amore ve meslektaşlarının Nordie çalışması 160 hastayı kapsamakta olup hastaların çoğu (% 81) ileri evrede ve % 72' si 2 veya daha yüksek IPI skoruna sahiptir. Hastalar 6 kür boyunca CHOEP aldıktan sonra (etoposid 60 yaş üzeri hastalarda verilmedi) CR ya da kısmi cevap (partial response-PR) olan hastalarda karmustin, etoposid, sitarabin ve melfalan (ya da siklofosfamid) ile yüksek doz terapi ve OKHN ile devam edilmiştir. Yüz onbeş hastaya (% 71) OKHN uygulanmış, 5 yıllık genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım sırasıyla % 51 ve % 44 olarak bulunmuştur. Reimer ve arkadaşları, CHOP tedavisi sonrası ilk remisyonda OKHN' ni değerlendiren 83 hastayı içeren ikinci en büyük prospektif çalışmayı yapmış, 3 yıllık genel sağ kalım oranı % 48 ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Son yıllarda nüks PTHL vakaları için birkaç umut verici yeni ajan ortaya çıkmıştır. Pralatreksat ve romidepsinin, büyük faz 2 çalışmalarında sırasıyla % 29 ve % 25 toplam yanıt oranlarıyla PTHL için kullanımı onaylanmıştır (141,142). Brentuksimab vedotin kullanımı da nüks ABHL vakaları için daha küçük bir faz 2 çalışmasında % 86 genel yanıt oranıyla kabul görmüştür (143). Buna ek olarak CD30 eksprese eden non-Hodgkin lenfomalardaki bir faz 2 çalışmadan elde edilen verilerde, brentuksimab vedotinin, değerlendirilebilen AİTL (13 hasta) ve PTHL-BŞS hastalarında (21 hasta) sırasıyla % 54 ve % 33 genel yanıt oranlarıyla sonuçlandığını göstermiştir (144).

PTHL' larda allojenik nakil deneyimleri az sayıda ve seçilmiş hasta grupları ile sınırlıdır. Tam myeloablative rejimler ile tedavi- ilişkili mortalite oranlar yüksektir. Çoğunluğu otolog nakil sonrası geç nüksetmiş, kemosensitif ve HLA uygun vericisi olan (çok seçilmiş) 17 hastalık bir grupta yoğunluğu azaltılmış allojenik kök hücre nakli sonuçları yayınlanmıştır, 3 yıllık toplam yaşam süresi ve progresyonsuz yaşam süresi oranları (% 81 ve % 64 ) umut vericidir (145).

CHOP' a etoposid eklenmesi ve AKHN konsolidasyonu çalışmalarında ABHL alt gruplarının en fayda gördüğü görülmektedir (138,139). Tüm ABHL' larda bulunan CD30' u eksprese eden hücreleri hedef alan brentuksimab vedotin belki de alt tip-spesifik aktivitenin en açık örneğidir. Brentuksimab vedotin, nüks veya dirençli ABHL' ların yanı sıra, CD30-pozitif AİTL ve PTHL-BŞS hastalarda da yanıt oluşturmuştur (143,144). Benzer olarak, ALK inhibitörü olan krizotinib, az sayıda ALK-pozitif ABHL nüks hastasında anlamlı etkinlik göstermiştir (146). Belinostat ile yapılan ve AİTL' da daha yüksek etkinlik gözlenen geniş bir faz 2 çalışmada histon deasetilaz inhibitörlerinin AİTL' larda ayrıcalıklı bir aktiviteye sahip olduğu görünmektedir. Buna ek olarak, bir pivot faz 2 çalışmasında romidepsin, diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında AİTL' da en uzun yanıt süreleri ile ilişkili bulunmuştur (147,148).

## 2.4. Lenfomalarda PET-BT kullanımı

Pozitron emisyon tomografisi, pozitron yayıcı bir radyofarmasötüğün vücuda verilmesi ve sonrasında radyoaktif izleyicinin dağılımının ve kinetiğinin görüntülenmesine dayanan invaziv olmayan bir nükleer görüntüleme yöntemidir.

PET ile görüntülemenin temeli, pozitron anihilasyonu sonucunda ortaya çıkan ve aralarındaki 180 derece açı ile zıt yönlerde hareket eden anihilasyon fotonlarının karşılıklı dedektörler ile saptanması ve bu fiziksel olayın işleme sonucu görüntü haline getirilmesi ilkesine dayanmaktadır. PET ile yapılan görüntülemelerde en sık glukoz analogu olan F18- Fluorodeoksiglukoz (F18-FDG) kullanılmaktadır (149).

F18- FDG Pozitron Emisyon Tomografi- Bilgisayarlı Tomografi (F18-FDG PET- BT) giderek artan oranda tümör tanısı, evrelendirilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve radyoterapi planlamada kullanılmaktadır. Kombine PET-BT cihazları, tek bir görüntülemelerde hem F18- FDG PET' den metabolik bilgi, hem de BT' den anatomik bilgi sağlamaktadır. Bilinen ya da kuşkuyla malignitelerde PET-BT' den sağlanan bilgi; yalnız PET ya da BT' den elde edilen veya ayrı ayrı çekilip yan yana değerlendirilen bilgiden klinik olarak daha yararlıdır (150).

Gündelik kullanımda FDG tutulumu sıklıkla standart tutulum değeri (SUV) belirlenerek sayısallaştırılmaktadır. SUV belirli bir zamanda tümör dokusundaki aktivite yoğunluğunun enjekte edilen doza ve sıklıkla hasta ağırlığına göre normalize edilmesiyle hesaplanan bir değerdir. (Şekil 1) Bu değer

aynı zamanda yağsız vücut ağırlığına (lean body mass, SUL) ya da vücut yüzey alanına göre normalize edilerek de hesaplanabilir (151).

$$SUV = \frac{\text{Bozunma düzeltilmesi yapılmış aktivite miktarı (kBq) / doku hacmi (ml)}}{\text{Enjekte edilen FDG miktarı (kBq) / Hastanın kilosu (g)}}$$

### Şekil 1. Standart Tutulum Değeri

SUVmax risk belirleme açısından <sup>18</sup>F-FDG PET-BT’ de en sık kullanılan prediktif birimdir. SUVmax en yoğun <sup>18</sup>F-FDG tutulumunu gösteren kolay okunabilir bir parametre olmakla birlikte tümörün tamamına ait metabolik aktiviteyi tam olarak yansıtmayabilir. Artmış <sup>18</sup>F-FDG tutulumu olan tümör hücrelerinde saptanan diğer volumetrik ölçümler solid tümörlerde prognostik belirteç olarak kullanılabilir. MTV (18 F-FDG metabolic tumor volume ) ve TLG ( total lesion glycolysis), bu amaçla prognoz belirlemede kullanılabilirler (152).

Lezyondaki en yüksek SUV tutulumu SUVmax olarak tanımlanır. SUVmean ise tümör genelinden alınan ortalama SUV değeridir. Son zamanlarda tümör metabolik yükünü göstermek amacı ile sayısal analizde total lezyon glikolizi (TLG) ve metabolik tümör volümü (MTV) kullanılmaktadır. Bu sayısal değerlerin hesaplanması sırasında tümörün sınırlarının belirlenmesi gerekmektedir. Bu işlem operatör tarafından manuel olarak yapılabileceği gibi, belirli bir eşik değeri seçilerek (SUVmax değerinin % 50’ si önerilmektedir) yazılım yardımı ile otomatik olarak da gerçekleştirilebilir. MTV, metabolik olarak

aktif tümör volümünü gösterir. TLG ise MTV ve SUVmean değerlerinin çarpımına eşittir (153).

International Working Group (IWG) 1999 yılında lenfomada yanıt kriterleri konusunda kılavuz yayınlamıştır. Bu yanıt kriterleri BT ile büyümüş lenf nodlarının boyut azalması ve kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesine dayanır (154) (Tablo 5).

NHL' li hastalarda, tedaviye yanıt kriterlerinin daha güncel ve geçerli olarak değerlendirilmesi için IWG kriterlerine 18F-FDG-PET' in entegrasyonunun sonuçları Juweid ve ark. tarafından 54 NHL' lı hastayı içeren çalışmada araştırılmıştır. Hastalara 4-8 siklus CHOP kemoterapisi tamamlandıktan 1-16 hafta sonra BT ve 18F-FDG-PET çekilmiş ve tedavi yanıtları IWC (International Workshop Criteria) ve FDG-PET entegre edilmiş IWC (IWC+PET) ile tam yanıt (CR), doğrulanmamış CR (CRu), parsiyel yanıt (PR), stabil hastalık (SD) ve progresif hastalık (PD) olarak sınıflandırılmıştır. IWC ile CR, CRu, PR, SD ve PD yanıtı izlenen hasta sayıları sırasıyla 17, 7, 19, 9 ve 2, IWC+PET ile 35, 0, 12, 6 ve 1 hastadır. Ayrı çoklu değişkenli analizlerde IWC ve IWC+PET ile PR olan hastalar CR olan hastalara göre daha kısa PFS' a sahiptir. Bununla birlikte aynı analize her iki model dahil edildiği zaman PFS için sadece IWC+PET bağımsız belirleyicidir. IWC ile PR ve IWC+PET ile CR olan hastalarla IWC ile CR ve IWC+PET ile CR olan hastalar arasında anlamlı PFS farkı saptanmamıştır. Bu sonuç IWC+PET' in IWC ile PR olarak değerlendirilen hastaların içinde daha iyi bir prognostik grubun olduğuna işaret etmektedir.



Agresif lenfomalı hastalar için IWC' e göre PET entegre IWC' nin daha güncel ve güvenilir yanıt klasifikasyonu sağladığı sonucuna varılmıştır (155).

**Tablo 5.** Lenfomalar İçin Yanıt Kriterleri (PET Dahil Değil)

Yanıt kategorisi	Fizik muayene	Lenf nodları	Lenf nodu kitleleri	Kemik iliği
CR	Normal	Normal	Normal	Normal
CRu (doğrulanmamış)	Normal	Normal	Normal	Belirsiz
	Normal	Normal	> % 75 azalma	Normal ya da belirsiz
PR	Normal	Normal	Normal	Pozitif
	Normal	≥ 50 azalma	≥ 50 azalma	İlişkisiz
	Dalak/karaciğer küçülme	≥ 50 azalma	≥ 50 azalma	İlişkisiz
Relaps/progresyon	Dalak/karaciğer büyüme, yeni bölgeler	Yeni ya da artmış	Yeni ya da artmış	Tekrar ortaya çıkmış

IWG tarafından yayınlanan kılavuz 2007 yılında International Harmonization Project tarafından revize edilmiştir (156). Lenfomada yanıt kriterlerinin değerlendirilmesine immünohistokimya, flow sitometri ve 18F-FDG-PET sonuçları da dahil edilmiştir. Buna göre CRu ekarte edilmiştir, çünkü PET ile rezidüel kitleler PR ya da CR olarak tanımlanmıştır. Revize edilmiş sistemle tedavi yanıtları CR, PR, SD ve PD olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 6). Bununla birlikte yanıtlara PET sonuçlarının dahil edilmesi ancak yeterli FDG tutulumu olan histolojik tipler için geçerlidir.

**Tablo 6.** Lenfomalar İçin Revize Edilmiş Yanıt Kriterleri (PET Dahil Edilmiş)

Yanıt	Tanım	Nodal kitleler	Dalak, Karaciğer	Kemik iliği
CR	Hastalığa ait tüm bulgular kaybolmuş	Tedavi öncesi FDG-tutan lenfoma ya da PET pozitif: PET negatif herhangi boyutta kitleler Tedavi öncesi değişken FDG-avid ya da PET negatif: BT' de normal boyuta ulaşmış	Palpe edilmiyor-kitleler kaybolmuş	Tekrarlayan biyopsilerde infiltrasyon kaybolmuş, eğer morfoloji belirsiz ise İHK olarak negatifleşmiş
PR	Ölçülebilir hastalıkta küçülme ve yeni bölge olmaması	En geniş ve dominant 6 adete varan kitlede $\geq 50$ azalma Tedavi öncesi FDG-tutan lenfoma ya da PET pozitif: bir ya da daha fazla PET pozitif kitle. Tedavi öncesi değişken FDG-tutan lenfoma ya da PET negatif: BT' de boyut azalması	Nodüllerin toplam çaplarında ya da bir nodülün en büyük çapında $\geq 50$ azalma-dalak/karaciğer boyutunda artış yok	Tedavi öncesi pozitifse ilişkisiz, hücre tipi belirlenmeli
SD	CR/PR ya da PD'e ulaşamamak	Tedavi öncesi FDG-tutan lenfoma ya da PET pozitif: önceki bölgelerde PET pozitifliği devam ediyor, yeni bölge yok Tedavi öncesi değişken FDG-avid ya da PET negatif: BT' de boyut değişimi yok		
Relaps ya da PD	Yeni lezyon ya da önceki lezyonlarda $\geq 50$ artış	Yeni lezyon(lar) $\geq 1,5$ cm, birden fazla noda $\geq 50$ artış, önceki kısa çapı $> 1$ cm olan nodlarda $\geq 50$ artış FDG-tutan lenfomada PET pozitif lezyonlar veya tedavi öncesi PET pozitif	Önceki nodüllerin toplamında ya da tek bir nodülde $> \% 50$ artış	Yeni ya da tekrarlayan tutulum

Fizyolojik olarak glukoz kullanan dokularda (beyin, karaciğer, miyokard, iskelet ve düz kaslar, diafragma altı ve üstündeki kahverengi yağ dokusu) değişken FDG tutulumu görülebilir (3,157-159). Barsak, üriner traktus, tükürük bezleri, kaslardaki fizyolojik FDG tutulumu bu bölgelerdeki lezyonları maskeleyebilir. Furosemid, diazepam ve laksatif uygulaması fizyolojik tutulumu azaltabilir.

İnfeksiyon ve inflamasyon bölgesindeki aktive makrofajlar ve granülasyon dokusu artmış tutulumu yol açabilir (160,161). Kemoterapi nedeniyle immüsupresif hastalar enfeksiyona yatkındır. Cerrahi sonrası yara iyileşmesi esnasında oluşan granülasyon dokusundaki inflamatuvar hücreler artmış FDG tutulumuna neden olabilir. Kırıklar, dejeneratif değişiklikler, injeksiyon bölgesinden sızıntılar artmış FDG tutulumu yol açan diğer faktörlerdir (3,157).

G-CSF kullanımı sonrası dalak ve kemik iliğinde artmış FDG tutulumu gözlenebilir. Kemik iliği tutulumu olan lenfomalı hastalarda normal alanlarda artmış, tutulu alanlarda azalmış FDG tutulumu görülebilir (162,163). Eritropoetin kullanımından sonra da kemik iliğinde FDG tutulumu olabilir. Büyüme faktörü kullanımından sonra PET öncesi 3 hafta beklemek gereklidir. Kemoterapi sonrası kemik iliği iyileşmesi de artmış tutulumu yol açar (3). Radyoterapi sonrası tümör hücrelerinde artmış tutulum gözlenebilir (164). Normal dokularda radyasyona bağlı inflamasyon sonucu da artmış tutulum olabilir. RT sonrası inceleme yapmak için 2-3 ay kadar beklenmesi önerilmektedir (8,165).

*Lenfoma hastalarında yanlış pozitif PET –BT nedenleri:*

1. İnfeksiyonlar (pnömoni, tüberküloz, enterokolit, kolesistit, üst solunum yolu enfeksiyonları, sellülit)
2. İlaç toksisitesi
3. G-CSF tedavisi
4. Radyasyon tedavisi
5. Fizyolojik aktivite (timus, kahverengi yağ dokusu, kemik iliği, beyin, myokard, gastrointestinal trakt, genitoüriner trakt)
6. Postoperatif ya da biyopsi değişiklikleri
7. Kırıklar, dejeneratif değişiklikler
8. İnjektion kaçığı

Yanlış negatif sonuçlara yol açan durumlardan biri 1 cm' in altındaki lezyonlarda tutulum olmamasıdır (166). Bazı indolent lenfomalarda ve periferik T hücreli lenfomalarda yanlış negatif sonuçlar olabilir (167). Gastrointestinal sistem ve kemik iliği patolojik tutulum olsa da normal tutulum olarak yorumlanabilir (168).

Günümüzde PET-BT, lenfomaların tedavi öncesi evrelendirilmesinde, tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır. PET-BT ile diğer konvansiyonel yöntemleri (BT, Ga 67 sintigrafisi) karşılaştıran erken çalışmalarda PET' in daha güvenilir bir teknik olduğu gösterilmiştir (3).

T ve NK hücreli 41 hastanın PET-BT sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, 36 hastada en az bir bölgede tutulum saptanmıştır (169). Pozitiflik oranı periferik T hücreli lenfomada % 100, ektranodal T hücreli

lenfomada % 100, primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfomada % 60, anjioimmünoblastik T hücreli lenfomada % 100 bulunmuştur. Cilt lezyonlarının yarısı, kemik iliği tutulumlarının % 20' sinde PET pozitifdir. T ve NK hücreli lenfomalı 30 hastalık bir çalışmada, 12 NK hücreli lenfomada nazal/ekstranazal lezyonlar PET pozitif bulunmuş, 2 hastada gizli kemik iliği tutulumunu gösterememiştir. Anjioimmunoblastik, periferik T hücreli lenfomalar ve anaplastik T hücreli lenfomalarda BT ve/veya biyopsi ile saptanan tüm lezyonlar PET pozitif bulunmuş, kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma ve mikozis fungoides hastasında minimal FDG tutulumu gözlenmiştir. Kemik iliği tutulumu yönünden toplam 26 vakanın 4' ünde biyopsi ile PET arasında uyumsuzluk bildirilmiştir (170).

Yeni tanı konmuş PTHL tanılı 63 hastanın alındığı bir çalışmada, 59 hastada 3 ya da 4 indüksiyon tedavisi sonrası yapılan ara değerlendirme PET-BT' leri değerlendirilmiştir. Ara değerlendirme PET-BT' ler 3 parametre ile değerlendirilmiştir: Deauville five-point scale (5-PS),  $\Delta$ SUVmax ve  $\Delta$ MTV2.5. Ortalama 40,3 ay takip yapılmış olup, 5-PS,  $\Delta$ SUVmax ve  $\Delta$ MTV2.5' un her birinin progresyonsuz sağ kalım açısından prediktif değerlerine bakılmıştır. PTCL tanılı hastalarda erken tedavi yanıtının belirlenmesinde SUV ve MTV bazlı PET-BT' nin değerli olduğu ve 3 parametrenin kombine olarak kullanılmasının tek parametre tabanlı değerlendirmeye göre sağkalım sonuçlarını tespit etmede daha başarılı olduğunu ortaya konmuştur (171).

Diğer bir çalışmada farklı NHL histolojik alt tiplerinin 18F-fluorodeoksiglukoz tutulumu ile metabolik aktivitelerini karşılaştırmak ve

immunfenotip ve metabolik aktivite arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Yeni tanı NHL tanılı 82 hasta dahil edilip, bu hastalardaki SUVmax değerlerinin 0,9' dan 40,3' e kadar geniş bir yelpazede dağılım gösterdiği; ancak 79 hastada lezyonların belirgin bir şekilde FDG tutulumu gösterdiği görülmüştür. İndolen B hücreli NHL' ların SUVmax değerlerinin ( $4.5 \pm 2.4$ ) agresif B hücreli NHL ( $13.1 \pm 7.6$ ) ( $P = 0.000$ ) ve T hücreli NHL' lardan anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Agresif B hücreli NHL' ların SUVmax değerlerinin indolen B hücreli NHL ve T hücreli NHL' lardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülürken ( $P = 0.000$ ,  $P = 0.005$ ), B hücreli NHL SUVmax' ları ile Ki-67 ekspresyonu arasında pozitif, CD138 ile negatif korelasyon bulunmuştur. Bunun yanında T hücreli NHL' da SUVmax ile Ki-67 arasında ilişki bulunamamış ama CD56 ile negatif korelasyon bulunmuştur (172).

Casulo ve ark. tarafından yapılan çalışmada PTHL' da başlangıçtaki FDG-PET' in ilk evrelemeye etkisi ve ara değerlendirme FDG-PET' in prognoza etkisi incelenmiştir. T ya da NK hücreli lenfoma tanılı 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 50' si ara değerlendirme PET ile yeniden değerlendirilmiştir. Hastaların % 96' sında tedavi öncesi FDG-PET pozitifdir. PET' in konvansiyonel yöntemlere eklenmesiyle hastaların % 50 sinde ek hastalık bölgeleri tespit edilmiştir. En sık eklenen hastalık alanları: diğer lenf nodları, kemik, deri, nazofarenks, dalak ve akciğerdir. FDG-PET, BT tabanlı evrelemeyi sadece 5 hastada değiştirmiştir, bunların 2 tanesinde evre artışı olurken, 3 hastada evrede azalma saptanmıştır. Ancak FDG-PET tabanlı bu bulgular tedaviyi değiştirmemiştir. Ortalama 4 KT siklusundan sonra ara dönem yeniden evrelemesi

PET ile yapılmıştır. Tedavi rejimleri olarak CHOP (19 hasta), CHOP/ifosfamid, karboplatin ve etoposid (ICE) (26 hasta) ve diğer rejimler (7 hasta) kullanılmıştır. Daha sonra 29 hasta ya otolog (22 hasta) yada allojenik (7 hasta) kök hücre nakli ile konsolide edilmiştir. Hastalar ortalama 3,4 yıl izlenmiş olup, ara değerlendirme PET' i negatif olanların, pozitif olanlara göre PFS' sinin daha iyi olduğu gösterilmiş, ancak genel sağ kalımda fark bulunamamıştır. PTCL' da PET genellikle ek hastalık alanlarını göstermesine rağmen BT bazlı evrelemeye etki etmemekte ve tedaviyi değiştirmemektedir (173).

B hücreli lenfomalarda evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET taramasının kanıtlanmış bir rolü mevcut ancak T hücreli lenfomalarda PET' in rolü gelişmeye devam etmektedir. 135 hastalık T hücreli lenfoma hastasıyla yapılmış bir derlemede tanıya ya da yanıt değerlendirilmesinde farklı T hücreli lenfoma subtiplerinde PET pozitifliği ve SUVmax değerlerine bakılmıştır. PET pozitifliği kutanöz ABHL' de % 50, AİTL' de % 78, ETLL' de % 100 saptanmıştır. Bu hastaların % 29' unda BT' de saptanamayan hastalık bölgeleri tespit edilmiştir (174).

PTHL' de PET kullanımının yerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmış bir çalışmada evreleme, ara değerlendirme ve tedavi sonu PET çekilmiş olan 124 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların % 88' i CHOP ya da CHOP benzeri tedaviler almıştır. 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım % 36,8, ortalama sağkalım % 49,7 bulunmuştur. PET-BT akciğer ve/veya karaciğer tutulumu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Biyopsi ile doğrulanmış kemik iliği tutulumunu tespit etmede PET-BT' nin duyarlılığı % 18 bulunmuştur. Ara değerlendirme PET-BT, CHOP

ve CHOP benzeri tedavi alan PTHL hastalarında prognozu belirlemede önemli olmadığı, tedavi sonu PET pozitif olmasının kötü prognozla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (175).

Lenfomalı hastalarda PET-BT malign lenfomaların değerlendirme ve yaklaşımında önemli role sahiptir. Tedavi sırasında ve sonrasında FDG tutulumu tedaviye yanıtın ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. Tedavinin 1-2 siklusu sonrası PET negatifleşen hastaların yaşam süresi daha uzun ve relaps oranı düşük olup PET pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir. PET sonucuna göre bu olgular RT, kurtarma KT ve YDT/OKİT adayı olabilirler. Bununla birlikte daha geç relapslara yol açan minimal rezidüel hastalığı PET-BT ile tamamen ekarte etmek mümkün değildir. Ayrıca bazı durumlarda PET-BT' nin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açtığı da unutulmamalıdır.



### **3. MATERYAL-METOD**

#### **3.1. Hasta grubu seçimi**

2004-2014 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran T hücreli lenfoma tanılı 24 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların histopatolojik, klinik ve görüntülüne sonuçları kaydedilmiştir.

Histopatolojik olarak GÜTF Hastanesi Patoloji A.B.D. 'da T hücreli lenfoma tanısı konulmuş ve evreleme amacı ile GÜTF Hastanesi Nükleer Tıp A.B.D. 'da PET- BT çekirmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. F18-FDG PET-BT öncesi lezyona yönelik kemoterapi veya radyoterapi almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **3.2. Evreleme**

Tüm hastalara indüksiyon tedavi öncesi evreleme amaçlı PET-BT ve BT çekilmişti. Diğer evreleme tetkikleri arasında tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler, kemik iliği biyopsisi yer almıştı. Bulky hastalık olarak 10 cm ve üzerindeki kitleler veya mediastende ise toraks çapının en geniş yerinin 1/3'ünden fazlasını kapsayan kitleler sayılmıştır. Sistemik B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) ve ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans statusu her hasta için kayıt edildi.

### **3.3. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi**

Tedavi yanıtları BT, MR gibi konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra PET-BT ile değerlendirilmiştir. Tedavinin bitiminden sonra çekilen PET-BT PET2 olarak adlandırılmıştır. Tedavi bitiminden sonra PET-BT çekilmesi için kemoterapi bitiminden sonra en az 3-4 hafta, radyoterapi bitiminden sonra en az 8 hafta ara verilmiştir. Tedavi sonrası PET pozitifliği sebat eden şüpheli vakalarda lezyon bölgesinden biyopsi alınarak nüks-rezidü ya da nekrotik doku ayırımına gidilmiştir. Tedavi yanıtları; tam yanıt (CR), parsiyel yanıt (PR), stabil hastalık (SD), progresif hastalık (PD) olarak sınıflandırılmıştır.

### **3.4. PET- BT Prosedürü**

Tüm PET taramaları Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart FDG PET-BT görüntüleme protokolüne göre yapılmıştır. Bu protokole hastalar en az 6 saat süreyle aç kalmakta ve işlem öncesinde kan şekeri düzeyinin 160 mg/dl' nin altında olduğu teyit edilmektedir. PET-BT görüntülemesi FDG' nin intravenöz enjeksiyonundan (doz = 0.14 mCi/kg) 60 dakika sonra, GE Discovery ST PET- BT kamera sisteminde (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) yapılmaktadır. Düşük dozda (120 keV, 10-90 41 mA), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapılmaktadır. PET kamera sisteminin aksiyel spatiyal rezolüsyon değeri görüntüleme alanının (FOV) merkezinde 5 mm' dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi işlemi yapılmakta ve görüntüler

işlemlenerek üç ortogonal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır. Araştırmamızda tüm F18-FDG PET-BT görüntülerinin görsel ve sayısal analizleri PET-BT görüntüleme konusunda deneyimli bir nükleer tıp uzmanı tarafından yapılmıştır.

18F-FDG PET-BT görüntüleri görsel olarak yorumlanmış, ayrıca sayısal değerlendirme yapılmıştır. Görsel değerlendirmede bulunduğu bölgeye göre artmış 18F-FDG tutulumu gösteren bir lezyon pozitif (patolojik) kabul edilmiştir. Negatif sonuç ise, önceden patolojik tutulum gösteren bölgeler dahil olmak üzere hiçbir bölgede patolojik tutulum saptanmaması durumu olarak tanımlanmıştır.

18F-FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde “standardised uptake value” (SUV) değerleri kullanılmıştır. SUV, tümörde tutulan 18F-FDG’ nin enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına göre düzeltilmesi ile elde edilen ve tümörün metabolik aktivitesini gösteren bir değişkendir. Literatürde en yaygın olarak kullanılan sayısal analiz yöntemi olmasının yanında, PET ile tedaviye yanıtının belirlenmesinde SUV değerlerinden yararlanılması çeşitli yönergelerde öngörülmektedir. Araştırmamızda SUV değerleri, ilk PET incelemesinde tüm pozitif lezyonlar arasında en yüksek FDG tutulumu olan lezyondan ölçülmüştür. Bu amaçla aksiyal kesitlerde lezyon üzerine yerleştirilen 1 cm. çapında dairesel ilgi alanları içerisindeki en yüksek SUV değerleri belirlenmiştir. Tedavi sonrası PET incelemelerinde SUV değerleri ilk taramada pozitif olan bölgeden ölçülmüştür. Ayrıca başka alanlarda yeni ortaya çıkan pozitif lezyonlar için de SUV hesaplanmıştır.

### 3.5. Çalışmanın İstatiksel Analizi

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum – maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde cinsiyet, IPI, evre, LDH , EN, PS, KT, kök hücre nakli ve PET 3 pozitifliği gibi kategorik değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin 1 ve 2 yıllık sağkalım hızları, ortalama yaşam süreleri ve bu süreye ilişkin %95 Güven Aralıkları hesaplandı.

Progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde yaş ve SUV 1 ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı ise Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca, her bir değişkene ilişkin hazard ratio ve %95 güven aralığı hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda progresyonsuz ve genel sağkalım üzerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere Çoklu Değişkenli Geriye Dönük Adımsal Elemeli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde  $p < 0,25$  olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 24 T hücreli lenfoma tanılı hasta alınmıştır. Bu hastalar ile tanımlayıcı, çoklu değişkenli ve sağkalım analizleri yapılmıştır. Median yaş 45,5 (aralık 19-84) idi. Hastaların % 75' i erkek (n:18), % 25' i kadın (n:6) idi. Hastaların % 37,5'u NK/T hücreli lenfoma, % 25' i periferik T hücreli lenfoma, % 20,8' i anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma, % 8,3' ü T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, % 4,2' si kutanöz anaplastik lenfoma ve % 4,2' si ALK pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma idi. Tanı anında evreleri: % 29,2 (n=7) evre I, % 25 (n=6) evre II, % 25 (n=6) evre III, % 20,8 (n=5) evre IV' dü. Hastaların % 87,5' inin performans statusu 0 idi. Serum laktat dehidrogenaz düzeyleri hastaların % 45,8' inde yüksek olup, hiçbir hastada bulky hastalık yoktu. Hastaların % 20,8' inde dalak tutulumu, % 45,8' inde ektranodal tutulum, % 37,5' unda B semptomları vardı. Hastaların % 50' sinde IPI skoru 0-1, % 20,8 hastada IPI skoru 2, % 29,2 hastada IPI skoru 3 olarak bulundu. Primer kemoterapi olarak; hastaların % 50' si CHOP benzeri, KT rejimi almışlardı. Hastalar genellikle 6 kür kemoterapi (aralık 1-8) almışlardır. Dokuz (% 37,5) hastaya KT sonrası RT uygulanmıştı.

Primer kemoterapi öncesi tüm hastalara (24 hasta) PET-BT çekilmiş olup (PET1), 23 hastada lenfomaya bağlı patolojik tutulum saptanmıştır. Progresif hastalıktan erken ex olmaları nedeniyle dört hasta dışında tüm hastalara PET çekilmiştir (PET2). Primer kemoterapi sonrası 16 hastada tam yanıt gözlenirken, 4 hastada parsiyel remisyon gözlenmiştir. Median 26,5 ay sonunda hastaların 12' si (% 50) sağ olup, 12 hasta (% 50) ex olmuştur (hastalık progresyonuna bağlı).

Tedavi bitiminden sonra 15 hastada PET negatiftir. Tedavi sonrası PET pozitif kalan 5 hastanın (4 erkek, 1 kadın) 1' i PTHL, 2' si NK/T hücreli lenfoma ve kalan 2 hasta AİTL idi. Beş hastanın 4' ünde progres-relaps gelişmişti. Takiplerde bu beş hastanın 3 tanesi progresif hastalığa bağlı ex olup, 2 tanesi PR ile takip edilmektedir. Tedavi sonrası nüks-progres gelişen toplam 12 hastanın 4 tanesinde PET2 pozitif olup, tedavi sonrası çekilen PET negatif olan 15 hastanın 8 tanesinde takipte nüks-progres gelişmişti.

Nüks eden hastaların primer KT rejiminin % 75' i (n=9) CHOP benzeri, % 66,7' si (n=8) evre III-IV hastalık olup, hastaların % 50' sinde (n=6) ektranodal hastalık, % 50' sinde (n=6) LDH yüksekliği, % 41,7' sinde (n=5) dalak tutulumu, % 41,7' sinde (n=5) B semptomları mevcuttu. Nüks eden hastaların çoğunluğunun IPI skoru 2 (n=4, % 33,3) ve 3 (n=4, % 33,3) idi. Nüks-progres hastaların %58,3' ü (n=7) kurtarma rejimi, % 58,3' ü (n=7) YDT/OKİT tedavisi almıştır. Tedavi sonrası 9 hasta (% 75) halen tam remisyonda izlenmekte olup progresif hastalık gelişen 3 hastanın 2' si ex olmuştur.

**Tablo 7.** Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	n=24
Yaş (yıl)	45,7±17,7
Yaş aralığı (yıl)	19-84
Cinsiyet	
Erkek	18 (%75,0)
Kadın	6 (%25,0)
Lenfoma tipi	
NK/T HL	9 (%37,5)
PTHL	6 (%25,0)
AITL	5 (%20,8)
T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma	2 (%8,3)
Kutanöz anaplastik lenfoma	1 (%4,2)
ALK+ ABHL	1 (%4,2)
IPI	
0	4 (%16,7)
1	8 (%33,3)
2	5 (%20,8)
3	7 (%29,2)
Evre	
1	7 (%29,2)
2	6 (%25,0)
3	6 (%25,0)
4	5 (%20,8)
Dalak tutulumu	5 (%20,8)
B semptomları	9 (%37,5)
Performans skoru	
0	21 (%87,5)
1	3 (%12,5)
LDH yüksekliği	11 (%45,8)
EN tutulumu	11 (%45,8)
EN tutulum yeri	
Cilt altı	4 (%36,4)
Karaciğer	1 (%9,1)
Kemik iliği	3 (%27,3)
Meninks	1 (%9,1)
Nazal kavite	2 (%18,2)
KT türü	
CHOP	11 (%45,8)
SMILE	4 (%16,7)
R-CHOP	2 (%8,3)
HCVAD	2 (%8,3)
CHOEP	1 (%4,2)
CVP	1 (%4,2)
DİĞER	2 (%8,3)
Kür sayısı	5 (1-8)
Kurtarma rejimi	9 (%37,5)
Kök hücre nakli	9 (%37,5)
RT	9 (%37,5)
Yanıt	
Tam remisyon	16 (%66,7)
Kısmi remisyon	4 (%16,7)
Progresif seyir	4 (%16,7)
PET 1 pozitifliği	23 (%95,8)
Suv 1	9,2 (3,8-25,9)
PET 3 pozitifliği	5 (%25,0)
Suv 3	5,1 (2,8-6,7)
Son durum	
Tam remisyon	8 (%33,3)
Kısmi remisyon	2 (%8,3)
Stabil hastalık	2 (%8,3)
Progresif seyir	12 (%50,0)
Nüks	12 (%50,0)
Exitus	12 (%50,0)

Tüm hastalar için primer kemoterapi sonrası PET (PET2) sonucuna göre sağkalım analizleri yapıldı. PET2 negatif hastalar için 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla % 78,6 ve % 50 olup progresyonsuz ortalama yaşam süresi 68,4 ay idi (% 95 Güven Aralığı: 37,6-99,2). PET2 pozitif hastalar için 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla % 40 ve % 0 olup, PET2 pozitif hastalar için progresyonsuz ortalama yaşam süresi 12,6 ay idi (% 95 Güven Aralığı: 6,4-18,8). Gruplar arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (Log-Rank=7,313 ve p=0,007). PET2 negatif hastalarda 1 ve 2 yıllık OS oranları ise sırasıyla % 100 ve % 77,9 iken PET2 pozitif hastalarda 1 ve 2 yıllık % 80 ve % 80 idi. Gruplar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Log-Rank=2,508 ve p=0,113).

Hastalarda prognozu etkileyebilecek diğer faktörlere göre sağkalım analizleri yapılmıştır. IPI skoruna göre hastalar gruplara ayrılmış ve gruplar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Log-Rank=6,096 ve p=0,107). IPI skoruna göre PFS açısından ise istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür (Log-Rank=8,063 ve p=0,045). IPI 0 olan grupta progresyonsuz ortalama yaşam süresi 108 ay iken (%95 Güven Aralığı: 60,7-155,5), IPI 1 olan grupta progresyonsuz ortalama yaşam süresi 59 ay (%95 GA:22,8-95,1), IPI 2 olan grupta progresyonsuz ortalama yaşam süresi 16 ay (%95 GA:6,4-25,6), IPI 3 olan grupta ise progresyonsuz ortalama yaşam süresi 14,9 ay idi (%95 GA:7,7-22,1). Evre 1 grubunda ortalama progresyonsuz süre 90,8 ay (%95 GA:42,3-139,3), evre 2' de 39 ay (%95 GA:0,0-86,2), evre 3' te 45,5 ay (%95 GA:12,0-79,0), evre 4' te ise 13,7 ay (%95 GA:6,3-21,2) olup evreye



göre PFS' de istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Log-Rank=5,786 ve p=0,122). Evre 1 grubunda ortalama yaşam süresi 98,7 ay (%95 GA: 55,4-141,9), evre 2' de 28,9 ay (%95 Güven Aralığı:0,0-62,3), evre 3' te 51 ay (%95 Güven Aralığı:20,2-81,8), evre 4' te ise 36,2 ay (%95 Güven Aralığı:20,1-52,3) olup gruplar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Log-Rank=3,467 ve p=0,325). Laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliğinin sağkalıma etkisi araştırılmış LDH yüksekliği olmayan grupta ortalama progresyonsuz yaşam süresi 70,3 ay (%95 Güven Aralığı:34,7-105,8) iken LDH yüksekliği olan grupta 21,5 ((%95 Güven Aralığı:11,1-31,8) ay olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı PFS farkı saptanmamıştır (Log-Rank=1,198 ve p=0,274) (Grafik ). LDH yüksekliği olan ve olmayan gruplar arasında OS farkı da istatistiksel olarak anlamlı değildir (Log-Rank=0,005 ve p=0,941). Ekstranodal tutulum olan ve olmayan hastalar arasında PFS ve OS farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,294 ve p=0,866).

**Tablo 8.** Progresyonsuz Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Faktörlerin İncelenmesi

Değişkenler	N	n	%	Sağkalım Hızları †		Yaşam Süresi ‡	Log-Rank	p-değeri
				1 Yıllık	2 Yıllık			
Cinsiyet							0,476	0,490
<i>Erkek</i>	18	8	55,6	64,6	48,5	51,0 (27,2-74,8)		
<i>Kadın</i>	6	4	33,3	80,0	20,0	40,8 (0,0-82,8)		
IPI							8,063	<b>0,045</b>
<i>0</i>	4	1	75,0	100,0	75,0	108,0 (60,5-155,5)		
<i>1</i>	8	3	62,5	66,7	50,0	59,0 (22,8-95,1)		
<i>2</i>	5	4	20,0	50,0	25,0	16,0 (6,4-25,6)		
<i>3</i>	7	4	42,9	60,0	0,0	14,9 (7,7-22,1)		
Evre							5,786	0,122
<i>1</i>	7	2	71,4	100,0	60,0	90,8 (42,3-139,3)		
<i>2</i>	6	2	66,7	33,3	33,3	39,0 (0,0-86,2)		
<i>3</i>	6	4	33,3	66,7	50,0	45,5 (12,0-79,0)		
<i>4</i>	5	4	20,0	50,0	0,0	13,7 (6,3-21,2)		
LDH yüksekliği							1,198	0,274
<i>Yok</i>	13	6	53,8	72,7	45,5	70,3 (34,7-105,8)		
<i>Var</i>	11	6	45,5	63,5	31,7	21,5 (11,1-31,8)		
EN							1,102	0,294
<i>Yok</i>	13	6	53,8	64,8	46,3	70,7 (34,7-106,6)		
<i>Var</i>	11	6	45,5	75,0	15,0	26,4 (9,4-43,3)		
PS							6,150	<b>0,013</b>
<i>0</i>	21	9	57,1	75,3	47,9	66,1 (36,5-95,7)		
<i>1</i>	3	3	0,0	33,3	0,0	10,7 (6,1-15,2)		
KT							0,061	0,804
<i>CHOP</i>	14	9	35,7	69,2	38,5	53,1 (22,9-83,4)		
<i>Diğer</i>	9	3	66,7	68,6	45,7	52,4 (15,9-88,8)		
Kök hücre nakli							0,899	0,343
<i>Yok</i>	15	5	66,7	71,6	59,7	55,0 (28,4-81,7)		
<i>Var</i>	9	7	22,2	66,7	22,2	42,6 (9,7-75,4)		
PET 2							7,313	<b>0,007</b>
<i>Negatif</i>	15	8	46,7	78,6	50,0	68,4 (37,6-99,2)		
<i>Pozitif</i>	5	4	20,0	40,0	0,0	12,6 (6,4-18,8)		
Genel	<b>24</b>	<b>12</b>	<b>50,0</b>	<b>68,8</b>	<b>40,1</b>	<b>57,1 (30,6-83,7)</b>	-	-

N: toplam olgu sayısı, n: nüks görülen olgu sayısı, %: kaba sağkalım oranı, † Kümülatif progresyonsuz sağkalım hızları (%), ‡ Beklenen progresyonsuz yaşam süreleri ortalama (%95 güven aralığı) biçiminde ifade edildi.

**Tablo 9.** Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Faktörlerin İncelenmesi

Değişkenler	N	n	%	Sağkalım Hızları †		Yaşam Süresi ‡	Log-Rank	p-değeri
				1 Yıllık	2 Yıllık			
Cinsiyet							1,197	0,274
<i>Erkek</i>	18	10	44,4	77,4	57,3	48,5 (27,1-69,8)		
<i>Kadın</i>	6	2	66,7	83,3	83,3	94,0 (47,2-140,8)		
IPI							6,096	0,107
<i>0</i>	4	1	75,0	100,0	100,0	109,5 (64,5-154,5)		
<i>1</i>	8	3	62,5	87,5	58,3	66,3 (33,4-99,2)		
<i>2</i>	5	5	0,0	60,0	40,0	18,6 (6,2-31,0)		
<i>3</i>	7	3	57,1	71,4	71,4	32,6 (17,5-47,7)		
Evre							3,467	0,325
<i>1</i>	7	2	71,4	85,7	85,7	98,7 (55,4-141,9)		
<i>2</i>	6	4	33,3	66,7	22,2	28,9 (0,0-62,3)		
<i>3</i>	6	4	33,3	83,3	66,7	51,0 (20,2-81,8)		
<i>4</i>	5	2	60,0	80,0	80,0	36,2 (20,1-52,2)		
LDH yüksekliği							0,005	0,941
<i>Yok</i>	13	7	46,2	76,9	61,5	71,2 (38,3-104,2)		
<i>Var</i>	11	5	54,5	81,8	70,1	32,7 (21,5-43,8)		
EN							0,028	0,866
<i>Yok</i>	13	7	46,2	83,9	67,1	69,1 (36,5-101,8)		
<i>Var</i>	11	5	54,5	72,7	58,2	43,1 (21,2-65,0)		
PS							0,233	0,629
<i>0</i>	21	10	52,4	75,9	64,6	72,6 (45,1-100,1)		
<i>1</i>	3	2	33,3	100,0	66,7	31,7 (10,5-52,8)		
KT							0,173	0,677
<i>CHOP</i>	14	7	50,0	92,9	77,1	73,1 (42,0-104,2)		
<i>Diğer</i>	9	4	55,6	64,8	48,6	51,7 (18,9-84,5)		
Kök hücre nakli							0,382	0,537
<i>Yok</i>	15	8	46,7	66,0	57,8	49,0 (26,2-71,8)		
<i>Var</i>	9	4	55,6	100,0	74,1	74,6 (33,8-115,4)		
PET 2							2,508	0,113
<i>Negatif</i>	15	5	66,7	100,0	77,9	93,6 (64,0-123,1)		
<i>Pozitif</i>	5	3	40,0	80,0	80,0	30,8 (17,1-44,5)		
Genel	<b>24</b>	<b>12</b>	<b>50,0</b>	<b>78,9</b>	<b>64,3</b>	<b>68,9 (43,4-94,5)</b>	-	-

N: toplam olgu sayısı, n: exitus olan olgu sayısı, %: kaba sağkalım oranı, † Kümülatif genel sağkalım hızları (%), ‡ Beklenen genel yaşam süreleri ortalama (%95 güven aralığı) biçiminde ifade edildi.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda PFS üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünölen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri çoklu değişkenli geriye dönük adımsal elemeli cox' un oransal hazard regresyon analiziyle araştırıldı. Bazal modele sırasıyla; IPI, PET2 ve yaş değişkenleri dahil edilmiştir. Her üçünün birlikte etkileri incelendiğinde söz konusu faktörlerden hiçbirinin progresyonsuz sağkalımı tahmin etmede istatistiksel olarak önemli belirteçler olmadığı saptanmıştır. Buna karşın geriye dönük olarak eleme yapıldığında ise sadece yaşın PFS üzerinde etkili olduğu, yaş ilerledikçe progresyon hızının arttığı görölmüştür (HR=1,060; %95 Güven Aralığı: 1,012-1,110 ve p=0,013).

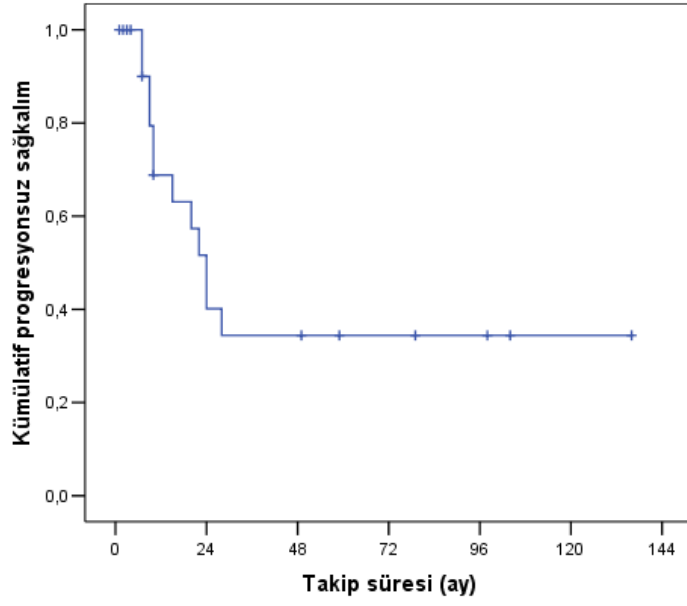
Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda OS üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünölen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri çoklu değişkenli geriye dönük adımsal elemeli cox' un oransal hazard regresyon analiziyle araştırıldı. Bazal modele sırasıyla; IPI, PET2 ve yaş değişkenleri dahil edilmiştir. Her üçünün birlikte etkileri incelendiğinde yaşın, IPI ve PET2' den bağımsız olarak genel sağkalımı öngörmeye belirleyici olduğu, yaş ilerledikçe ölüm hızının arttığı görölmüştür (HR=1,106; %95 Güven Aralığı: 1,015-1,205 ve p=0,022). Geriye dönük olarak eleme yapıldığında da sadece yaşın OS üzerinde etkili olduğu, yaş ilerledikçe ölüm hızının arttığı görölmüştür (HR=1,070; %95 Güven Aralığı: 1,014-1,129 ve p=0,013).

**Tablo 10.** Progresyonsuz Sağkalım Üzerinde Etkili Olan veya Etkili Olabileceği Düşünülen Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Geriye Dönük Adımsal Elemeli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

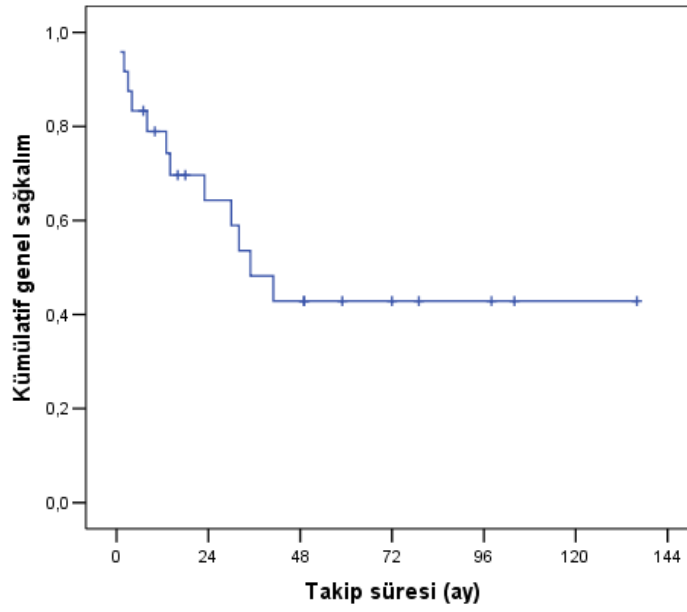
Değişkenler	Hazard ratio	%95 Güven Aralığı	p-değeri
Adım 1			
<i>IPI</i>	1,498	0,745-3,011	0,257
<i>PET 2 pozitifliği</i>	2,201	0,415-11,666	0,354
<i>Yaş</i>	1,031	0,972-1,093	0,309
Adım 2			
<i>IPI</i>	1,558	0,806-3,011	0,187
<i>Yaş</i>	1,042	0,986-1,100	0,142
Adım 3			
<i>Yaş</i>	1,060	1,012-1,110	<b>0,013</b>

**Tablo 11.** Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olan veya Etkili Olabileceği Düşünülen Olası Tüm Risk Faktörlerinin Çoklu Değişkenli Geriye Dönük Adımsal Elemeli Cox'un Oransal Hazard Regresyon Analiziyle Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

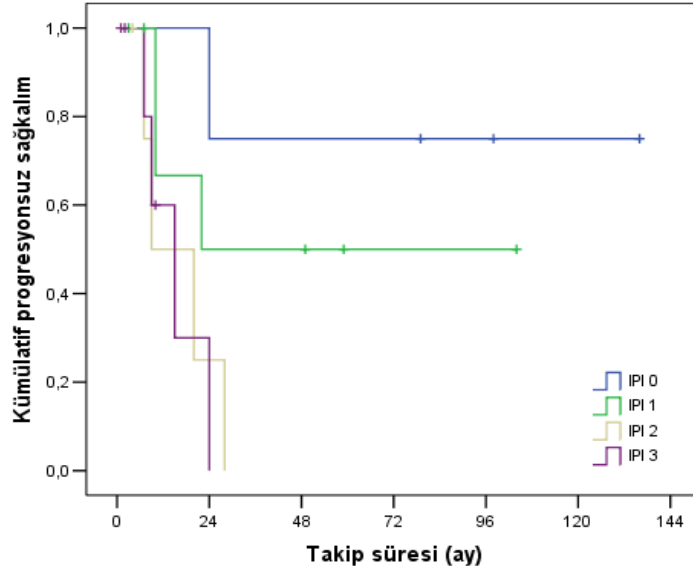
Değişkenler	Hazard ratio	%95 Güven Aralığı	p-değeri
Adım 1			
<i>IPI</i>	0,525	0,162-1,699	0,282
<i>PET 2 pozitifliği</i>	1,153	0,100-13,332	0,909
<i>Yaş</i>	1,106	1,015-1,205	<b>0,022</b>
Adım 2			
<i>IPI</i>	0,543	0,199-1,483	0,233
<i>Yaş</i>	1,107	1,021-1,201	<b>0,014</b>
Adım 3			
<i>Yaş</i>	1,070	1,014-1,129	<b>0,013</b>



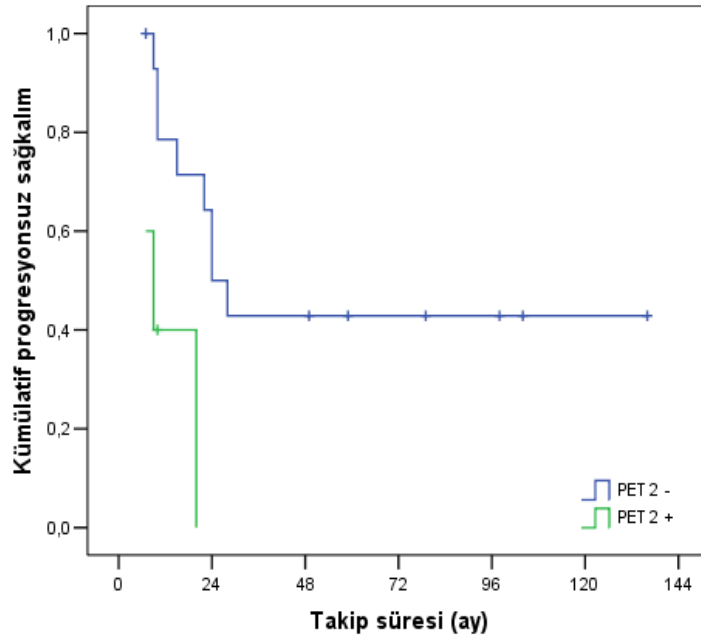
**Şekil 2.** Tüm Hastalarda Progresyonsuz Sağkalım Grafiği



**Şekil 3.** Tüm Hastalarda Genel Sağkalım Grafiği



Şekil 4. IPI İle Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki



Şekil 5. PET2 İle Progresyonsuz Sağkalım Arasındaki İlişki

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfomalar bağışıklık sistemi hücrelerinden köken alan, değişik klinikleri olan klonal lenfoproliferatif hastalıklardır. Coğrafi bölgelere ve etyolojik etkenlere göre farklılıklar göstermesine rağmen tüm lenfomaların yaklaşık % 90' ını NHL, %10' unu HL oluşturmaktadır. NHL' ların büyük çoğunluğunu ise B hücreli lenfomalar oluşturmaktadır. T hücreli Hodgkin dışı lenfomalar batı ülkelerinde tüm lenfomaların yaklaşık %10-15' ini oluşturan, fakat Asya'da daha sık görülen, farklı morfolojik, immünofenotipik ve klinik özelliklere sahip bir grup heterojen neoplazmlardır. DSÖ sınıflaması ile T hücreli lenfomalar lösemik, nodal, ektranodal ve kütanöz olmak üzere 4 ana gruba ayrılmıştır (1) (53). Tedavi genellikle kombinasyon kemoterapisi ve radyoterapiden oluşmakla birlikte YDT/OKHN ve yeni ajanlar da tedavide kullanılmaktadır.

T hücreli lenfomaların farklı biyolojik davranışlara ve klinik özelliklere sahip, geniş bir yelpazede dağılan, bir dizi alt grup tanımlamaları olan heterojen neoplazmlar olmalarından dolayı her alt grup için farklı tedavi modaliteleri bulunmaktadır.

Evre 1-2 NK/T hücreli lenfomalarda 6 kür SMILE (deksametazon, metotreksat, ifosfamid, L-asparajinaz, etoposid) kemoterapi protokolü 3 kürden sonra tutulu alan RT standart tedavi olup, Evre 3-4 için esas tedavi KT' dir.

PTHL' larda genellikle CHOP benzeri KT rejimleri tedavide kullanılmakla birlikte sonuçlar yüz güldürücü değildir. Bu nedenle CHOP rejimine değişik ajanlar eklenerek yapılan çalışmalar vardır (CHOP artı etoposid, CHOP artı



alemtuzumab, CHOP artı denileukin diftitoks vb.). Son yıllarda nüks PTHL vakaları için birkaç umut verici yeni ajan ortaya çıkmıştır. Pralatreksat, romidepsin, brentuksimab vedotin PTHL için kullanımı onaylanan yeni nesil ajanlardır. PTHL tedavisinde yapılan çalışmalar incelendiğinde standard CHOP KT' sinin yeterli olmadığı, yeni ajan ve kombinasyonlara ihtiyaç duyulduğu, OKHN' nin konsolidasyon tedavisi olarak düşünülmesi ve klinik çalışmalar çok ama çok önemli olduğu sonucuna varılmaktadır (148).

Yüksek rezolüsyonlu BT ve MRI morfolojik değişiklikleri tanımlayabilen radyolojik yöntemlerdir. Bununla birlikte BT, malign ve fibrotik-nekrotik doku ayrımında yetersiz bilgi verebilir. MRI, malign doku, normal doku ve fibroziste farklı sinyal yoğunluğuna sahip olduğundan fibrozis ve lenfoma ayrımını yapabilir (176). T2 ağırlıklı görüntülerde aktif tümör yüksek sinyal yoğunluğuna sahipken fibrotik dokunun sinyal yoğunluğu düşüktür (177). Lenfomalı hastalarda tedavi sonuçlarını değerlendirmede MRI ile yüksek spesifite (% 90) ancak düşük sensitivite (% 45) bildirilmiştir (178).

Yapısal görüntüleme yöntemleri ancak anatomik yapıda bir bozulma ya da genişleme olursa tümörü düşündürür. BT ve MR bu morfolojik değişiklikleri tanımlar ancak tedavi sonrası klinik gidişi önceden belirleyemez. Anatomik yapılarıdaki değişiklikler yavaştır. Başlangıçta geniş olan tümör bölgeleri tedavi sonrası tümöral aktivite olmasa da fibrozis ve/veya tümör nekrozu oluşumuna bağlı olarak geniş kalabilir. İndüksiyon kemoterapisi sonrası çoğu lenfoma hastasında rezidüel kitle kalır ancak bunun ancak % 20' den azında relaps gelişir

(179). Persistan radyolojik anomalilerin olduğu bölgelerde relaps riski vücudun diğer bölgelerinden fazla değildir (180).

Galyum 67 (Ga 67) sintigrafisi rezidüel kitlede aktiviteyi göstermede MRI ile benzer sensitivite ve spesifiteye sahiptir (181). Lenfoma evrelendirmede sensitivitesi lokalizasyona bağlıdır: Torakal bölgede % 96, abdomende % 60, periferik lezyonlarda % 83 sensitiviteye sahiptir (182). Galyum hepatik tutulum sonrası bağırsaktan atılır, abdominal tutulumun değerlendirilmesinde fazla kullanılmaz. BT ile korelasyonu şarttır, çünkü düşük abdominal Ga 67 tutulumu rezidüel tümör işareti olabilir (183). Tedavi bitiminden sonra 6 ay içinde ön mediastende 25 yaşın altındaki genç hastalarda Ga 67 tutulumu rejeneren olan timusa ait olabilir (184).

Günümüzde PET-BT, lenfomaların tedavi öncesi evrelendirilmesinde, tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır. PET-BT ile diğer konvansiyonel yöntemleri (BT, Ga 67 sintigrafisi) karşılaştıran erken çalışmalarda PET' in daha güvenilir bir teknik olduğu gösterilmiştir (3).

Bu çalışmada, T hücreli lenfoma hastaları tedaviye başlamadan önce ve tedavi sonrası PET-BT ile değerlendirilmiş ve tedavi sonrası PET-BT sonuçları ile hastaların sağkalım süreleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Literatürde en sık görülen T hücreli lenfoma alt grubu PTHL-BŞS olmasına rağmen, çalışmamızdaki hastaların % 37,5'ünü NK/T hücreli lenfoma, % 25'ini periferik T hücreli lenfoma hastaları oluşturmaktaydı. Median yaş 45,5, hastaların % 54,2'si evre I-II, % 45,8'i evre III-IV idi. Kadın/erkek oranı 1/3 idi. IPI skoru % 50 hastada 0-1, % 50 hastada 2-3 olarak saptandı, IPI skoru 4 olan

hastamız yoktu. Primer kemoterapi olarak; hastaların % 50' si CHOP benzeri KT rejimi almışlardı Tedavi genellikle 6 kür uygulanmıştı. Tüm hastalar tedavi öncesi PET-BT ile değerlendirildi. Tedavi bitiminden sonra hastaların % 83,3' ünün tedavi yanıtı PET ile değerlendirildi (PET2).

Çalışmamızda tedavi sonrası FDG-PET-BT ile T hücreli lenfomalı 20 hasta değerlendirilmiştir. Median 26,5 aylık takip süresi (aralık, 1-136 ay) sonucunda hastaların % 83,3 'üne PET-BT tedavi sonunda çekildi. Tedavi bitiminden sonra 15 hastada PET negatifleşmiştir. Tedavi sonrası PET (PET2) pozitif kalan 5 hastanın 4' ünde progres-relaps gelişmişti. Tedavi sonrası PET pozitifliği sebat eden beş hastanın 3 tanesi progresif hastalığa bağlı ex olup, 2 tanesi PR ile takip edilmektedir. Tedavi sonrası nüks-progres gelişen toplam 12 hastanın 4 tanesinde PET2 pozitif olup, tedavi sonrası çekilen PET negatif olan 15 hastanın 8 tanesinde takip sonrası nüks-progres gelişmişti. PET pozitifliği literatürle uyumlu olarak % 80 hastada nüks-progres gelişiminin habercisiydi. PET negatif hastalar ise % 46 oranında remisyonda kalmışlardı.

Literatürde T hücreli lenfoma hastalarında, tedavi sonrası PET-BT ile sağkalım arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinin yapıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda sonuçlarda da farklılıklar bulunmaktadır. Tomita ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, PTHL' larda birinci basamak tedavi sonrası FDG-PET' in (post-PT) prediktif değeri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplam 36 hasta alınmış, hastaların 16 tanesini PTHL-BŞS ve 20 tanesini AİTL hastası oluşturmaktadır. Tüm hastalar küratif amaçlı antrasiklin içeren kemoterapi rejimleri almıştır.

Hayatta kalan hastalar için medyan izlem süresi 44 aydır. Hastaların % 31'inde (11/36) pozitif, % 69' unda (25/36) negatif post-PET elde edilmiştir. Pozitif ve negatif post-PET sonucu gruplarında 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla % 18 ve % 62' dir ( $P < 0.001$ ). Pozitif post-PET grubundaki 11 hastanın 9' unda progresif hastalık gelişirken (pozitif prediktif değer %82), negatif post-PET grubundaki 25 hastanın 16 tanesinde progresif hastalık gelişmemiştir (negatif prediktif değer % 64). Pozitif ve negatif post-PET sonucu gruplarında 3 yıllık toplam sağkalım oranları sırasıyla % 44 ve % 84' tür ( $P = 0.03$ ). Bu çalışmada hastalar antrasiklin içeren KT rejimleriyle nispeten eş biçimde tedavi edilmişlerdir. Ayrıca post-PET değerlendirmesi T hücreli non-Hodgkin lenfomaların en yaygın ve agresif türleri olan PTHL-BŞS ve AİTL ile sınırlandırılmıştır. Bulgular, post-PET' in PTHL hastalarındaki seyir için prediktif olduğunu göstermektedir (185). Cahu ve arkadaşlarının 15 PTHL-BŞS ve 11 AİTL hastası içeren toplam 54 T/NK hücreli lenfoma hastasından oluşan çalışmasında hastalar tedavi öncesi ( $n=44$ ) ve tedavi sonrası ( $n=31$ ) FDG-PET kullanılarak değerlendirilmiştir. Ara değerlendirme FDG-PET 44 vakanın 25' inde negatifken, tedavi tamamlandıktan sonra 31 hastanın 19' u FDG-PET ile tam remisyona ulaşmıştır. ALK-pozitif ABHL' da 4 yıllık PFS % 80 ve tedavi sonrası FDG-PET' in negatif prediktivitesi % 83' tür ( $n=9$ ). ALK – T/NK lenfomalarda 4 yıllık PFS negatif ara değerlendirme FDG-PET hastalarında % 59 iken pozitif ara değerlendirme FDG-PET hastalarında % 46 bulunmuştur ( $P = 0.28$ ,  $n = 35$ ). Benzer şekilde tedavi sonrası negatif ve pozitif FDG-PET hastalarında 4 yıllık PFS sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla %51

ve % 67, P=0,96). ALK – T/NK lenfomalarda 4 yıllık kümülatif nüks insidansı, negatif tedavi sonrası FDG-PET’ te % 53’ tür. T/NK lenfomalarda tanıda FDG afinitesi olduğu halde negatif ara değerlendirme veya tedavi sonrası FDG-PET’ in, ALK – T/NK lenfomalarda iyileştirilmiş PFS ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (186).

Çalışmamızda PET2 negatif hastalar için 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla % 78,6 ve % 50 olup progresyonsuz ortalama yaşam süresi 68,4 ay idi. PET2 pozitif hastalar için 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla % 40 ve % 0 olup, PET2 pozitif hastalar için progresyonsuz ortalama yaşam süresi 12,6 ay idi. Gruplar arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü (p=0,007). PET2 negatif ve pozitif hastalarda 1 ve 2 yıllık OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hastalarda prognozu etkileyebilecek diğer faktörlere göre sağkalım analizleri yapılmıştır. IPI skoruna göre hastalar gruplara ayrılmış ve gruplar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, PFS açısından ise istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmüştür. Evreler arasında, LDH seviyesi yüksek ve düşük grup arasında ve ektranodal tutulum olan ve olmayan hastalar arasında PFS ve OS farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Çalışmamızda tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda OS ve PFS üzerinde etkili olan veya etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkileri çoklu değişkenli geriye dönük adımsal elemeli cox’ un oransal hazard regresyon analiziyle araştırılmış olup, sadece yaşın OS ve PFS

üzerinde etkili olduğu, yaş ilerledikçe ölüm hızının ve progresyon hızının arttığı görülmüştür.

T hücreli NHL' lar B-hücreli NHL' lara göre daha kötü prognozlu, daha nadir görülen, farklı morfolojik, immünofenotipik ve klinik özelliklere sahip, geniş bir yelpazede dağılan, bir dizi alt grup tanımlamaları olan heterojen neoplazmlardır. Tomita ve Cahu' nun çalışmalarında farklı olarak Li ve arkadaşları CHOP ve antrasiklin içermeyen çeşitli KT rejimleri ile tedavi edilen 88 T/NK hücreli lenfoma hastasında (23 PTHL-BŞS ve 3 AİTL) ara değerlendirme PET ve post-PET sonuçlarını değerlendirmiştir. T/NK hücreli lenfoma hastalarında hem ara değerlendirme PET hem de post-PET sonuçlarının PFS ve OS için bağımsız belirleyiciler olduğunu belirtmişlerdir. Ancak, bu çalışmada sadece 13 PTHL hastasına (hepsi PTHL-BŞS) post-PET ile değerlendirme yapılmıştır (187). Tedavi rejimleri ve histolojik tipteki farklılıklar yapılan bu çalışmaların birbiriyle çelişen bulgularına katkıda bulunmuş olabilir.

Bu çalışmada T hücreli lenfoma hastalarında tedavi öncesi ve sonrası PET-BT ile evrelendirilmesi ve tedavi sonrası PET-BT ile hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda tedavi sonrası PET-BT sonucunun, T hücreli lenfomalarda PFS ve OS için bağımsız bir prediktör olmadığı görülmüştür. Çalışmamızın retrospektif olarak yapılmış olması, çalışmaya dahil hasta sayısının az olması, histolojik tümör dağılımının homojen olmaması, birinci basamak kemoterapi rejimlerindeki farklılıklar, kemoterapilerin tamamlanması arasındaki farklılıklar (1-8 kür), kısıtlayıcı olmaktadır. T hücreli lenfomaların nadir görülen tümörler olması,

kliniğimizde takipli T hücreli lenfoma tanılı hastaların hepsinin tanı anı patolojik değerlendirmesinin ve PET-BT görüntülemesinin GÜTF Hastanesi'nde yapılmış olmaması hasta sayısını azaltmıştır. T hücreli NHL hastalarında PET-BT'nin tanı ve evrelemedeki yeri birçok çalışma ile ispatlanmış olup, ara değerlendirme ve tedavi sonrası çekilecek olan PET-BT'nin hastalık prognozunu öngörmedeki prediktivitesini doğrulamak için çok sayıda prospektif randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 6. ÖZET

**Çankaya E. T hücreli lenfomalarda PET-BT' nin yeri. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015**

Bu çalışma T hücreli lenfoma tanılı hastalarda tedavi sonrası yapılan PET- BT görüntülemenin hastalık prognozunu öngörmedeki değerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışmada 2004-2014 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran T hücreli lenfoma tanılı 24 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tanı anındaki klinik bilgileri, histopatolojik özellikleri, PET-BT görüntüleme sonucu elde edilen sayısal verileri ve primer kemoterapi sonrası PET-BT görüntüleme sonucu elde edilen sayısal verileri incelenmiştir. Tedavi sonrası PET-BT ile hastaliksız sağkalım ve toplam sağkalım arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Çalışmaya T hücre lenfomalı 24 hasta (median yaş:45.5, aralık 19-84 yaş) dahil edildi. Başlangıç PET-BT sonuçları 23 hastada lenfoma tutulumu için pozitifdir. Progresif hastalık nedeniyle ex olan 4 hasta dışında tüm hastalara PET çekilmiştir. Birinci basamak kemoterapinin tamamlanmasından sonra (%50 CHOP bezeri), 15 hastada PET-BT sonuçları negatif geldi. PET negatifleşen hastaların 8 tanesinde nüks-progres gelişmiştir. PET pozitif hastaların dördünde progres-relaps gelişmiştir. Median takip süresi 26,5 aydır. Bir ve 2 yıllık PFS oranları PET negatif grupta %78,6 ve %50, PET pozitif grupta %40 ve %0 bulunmuştur (p=0,007). İki grup arasında 1 ve 2 yıllık OS oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,113). Çoklu değişkenli cox regresyon analizleri



sonucunda sadece yaşın OS ve PFS üzerinde etkili olduğu, yaş ilerledikçe progresyon ve ölüm hızının arttığı görülmüştür.

Sonuç olarak tedavi sonrası PET-BT sonucunun, T hücreli lenfomalarda PFS ve OS için bağımsız bir prediktör olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte hasta sayısının az olması, çalışmanın retrospektif olarak yapılması nedeni ile konu ile ilgili daha geniş hasta gruplu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** T hücreli lenfoma, PET- BT

## 7. SUMMARY

**Çankaya E. Role of PET-CT Scan in T Cell Lymphoma. Gazi University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Ankara, 2015**

This study was conducted to investigate value of post-treatment PET-CT imaging in predicting disease prognosis in patients with T cell lymphoma. In this study, we retrospectively reviewed 24 patients with T cell lymphoma presented to Medical Oncology Clinic of Gazi University, Medicine School between 2004 and 2014. Clinical findings at diagnosis, histopathological features, numeric data obtained by baseline PET-CT imaging and numeric data obtained by PET-CT imaging performed after first-line chemotherapy were evaluated. Correlations between post-treatment PET-CT imaging and progression-free and overall survivals were assessed.

The study included 24 patients with T cell lymphoma (median age: 45.5 years; range: 19-84 years). Lymphoma involvement was positive in 23 patients on baseline PET-CT imaging. All patients other than 4 died due to progressive disease underwent PET-CT imaging after therapy. PET-CT imaging was found to be negative in 15 patients after completion of first-line chemotherapy (50% CHOP). Recurrence-progression was developed in 8 patients with negative post-treatment PET-CT imaging. Progression-relapse was developed in 4 patients with positive post-treatment PET-CT imaging. Median follow-up was 26.5 months. It was found that one- and 2-years PFS rate was 78.6% and 50.0% in the group with negative PET-CT imaging while 40% and 0% in the group with positive PET-CT imaging, respectively ( $p=0.007$ ). No significant difference was detected in one-

and 2-years OS rate between groups. Multivariate Cox regression analysis showed that only age was significantly correlated with OS and PFS, indicating higher progression and mortality rates with advancing age.

In conclusion, it was seen that PET-CT imaging result isn't an independent predictor for PFS and OS in T cell lymphoma. However, further randomized, controlled studies with larger sample size are needed, given the limited sample size and retrospective nature of our study.

**Keywords:** T cell lymphoma, PET-CT imaging

## 8. KAYNAKLAR

1. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5.
2. **Ansell SM, Armitage JO.** Positron emission tomographic scans in lymphoma:convention and controversy. *Mayo Clin Proc* 2012;87:571-580.
3. **Jhanwar YS, Straus DJ.** The role of PET in Lymphoma. *J Nuc Med* 2006;47:1326-34.
4. **Hamilton R, Andrews I, McKay P, Leach M.** Loss of utility of bone marrow biopsy as a staging evaluation for Hodgkin lymphoma in the positron emission tomographycomputed tomography era: a West of Scotland study. *Leuk Lymphoma* 2013;5. [Epub ahead of print].
5. **Miyazaki Y, Nawa Y, Miyagawa M, et al.** Maximum standard uptake value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a prognostic factor for progression-free survival of newly diagnosed patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2013;92:239-244. .
6. **Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al.** In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, Determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med* 2013;54:1244-1250.
7. **Stéphane V, Samuel B, Vincent D, et al.** Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas. *Eur J Radiol* 2013;8. pii: S0720-048X(13)00300-8. doi: 0.1016/j.ejrad.2013.05.042. [Epub ahead of print].
8. **Wiedmann E, Baican B, Hertel A, Baum RP, Chow KU, Knupp B, et al.** Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 1999;34:545-51.
9. **Cem, Dr. M.** [Çevrimiçi] <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/lenfomalara-genel-bakis.pdf>.
10. **Robert S. Hillman, Kenneth A. Ault, Henry M. Rinder.** *Lange Hematology in clinical practice Türkçe 2. Kısım: Lökosit bozuklukları; syf: 279-300.* 2012.

11. **Cartwright R, Brincker H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, et al.** The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992. *Eu J Cancer* 1999;35:627-633.
12. **Ansell SM, Armitage J.** Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. . *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1087-97.
13. **Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, Alpen B, Wündisch T, Thiede C, Neubauer A.** Helicobacter and gastric MALT lymphoma. . *Gut.* 2002;50 Suppl 3:III19-.
14. **Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, et al.** Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. . *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:586-94.
15. **Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al.** Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:89-94.
16. **Evans LS, Hancock BW.** Non-Hodgkin lymphoma. . *Lancet.* 2003 Jul 12;362:139-46.
17. **Coté TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, et al.** Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. *AIDS/Cancer Study Group. Int J Cancer.* 1997;73:645-50.
18. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. [Çevrimiçi] <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-non-hodgkin-lymphoma>.
19. **Johnson PW, Whelan J, Longhurst S, Stepniewska K, Matthews J, Amess J, et al.** Beta-2 microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. . *Br J Cancer.* 1993;67:792-7.
20. **Friedberg JW, Chengazi V.** PET scans in the staging of lymphoma: current status. *Oncologist.* 2003;8:438-47.
21. **Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M.** Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861.

22. **Shipp MA, Harrington DP, Andersen JR et al.** A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.
23. **Foussard C, Desablens B, Sensebe L, François S, Milpied N, Deconinck E, et al.** Is the International Prognostic Index for aggressive lymphomas useful for low-grade lymphoma patients? Applicability to stage III-IV patients. The GOELAMS Group, France. *Ann Oncol.* 1997;8 Suppl 1:49-52.
24. **Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, et al.** Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer.* 1998;82:567-75.
25. **Moskowitz CH, Nimer SD, Glassman JR, Portlock CS, Yahalom J, Straus DJ, et al.** The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:561-7.
26. **Ansell SM, Habermann TM, Kurtin PJ, Witzig TE, Chen MG, Li CY, et al.** Predictive capacity of the International Prognostic Factor Index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:2296-301.
27. **Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al.** Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104:1258-65.
28. **Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, Pfreundschuh M, Reiser M, Metzner B, Einsele H, Peter N, Jung W, Wörmann B, Ludwig WD, Dührsen U, Eimermacher H, Wandt H, Hasford J, Hiddemann W, Unterhalt M.** A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008 Jan 15;111(2):558-65. Epub 2007 Oct 25.
29. **Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT.** Follicular Lymphoma, p. 1565-74. *Williams Hematology.* 8th ed. s.l. : McGrawHill Medical.
30. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood.* 1997 Jun; 89(11):3909-18.
31. **Armitage JO, Weisenburger DD.** New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes.

Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998 Aug;16(8):2780-95.

32. **Mac Manus MP, Hoppe RT.** Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol.* 1996 Apr;14(4):1282-90.
33. **Pendlebury S, el Awadi M, Ashley S, Brada M, Horwich A.** Radiotherapy results in early stage low grade nodal non-Hodgkin's lymphoma. . *Radiother Oncol.* 1995;36:167-71.
34. **Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al.** Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. . *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:1219-27.
35. **Dr. Selami Koçak Toprak, Dr. Önder Arslan.**  
<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/folikuler-lenfoma.pdf>. [Çevrimiçi]
36. **MS., Czuczman.** CHOP plus rituximab chemoimmunotherapy of indolent B-cell lymphoma. . *Semin Oncol.* 1999;26(5 Suppl 14):88-96.
37. **Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al.** CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105:1417-23.
38. **Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, Francis IR, Ross CW, Tuck M, et al.** Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood.* 2000 Aug 15;96(4):1259-66.
39. **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 May 15;20(10):2453-63.
40. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma>.  
[Çevrimiçi]

41. *National Comprehensive Cancer Network( NCCN)Guidelines Version 1.2015 Updates.*
42. **Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH.** Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. . *J Clin Oncol.* 2004;22:3032-8.
43. **Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al.** Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;328:1002-6.
44. **Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al.** ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. . *J Clin Oncol.* 1994;12:1169-76.
45. **Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N, et al.** Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999 Dec;17(12):3776-85.
46. **Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al.** Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2004;103:3684-8.
47. **Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, et al.** Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. . *Cancer Invest.* 2006 Oct;24(6):593-600.
48. **Joyce RM, Regan M, Ottaway J, Umiel T, Tetreault JC, Levine J, et al.** A phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT). *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:i21-7.
49. **Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, Cavalli F, Diebold J, Drachenberg MR, HarrisNL, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK,**



- Ullrich FA, Weisenburger DD.** Marginal zone B-cell lymphoma: A clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2486-92.
50. **Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, Rieux C, Salles G, Dumontet C, Felman P, Coiffier B.** Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol.* 1997 Apr;15(4):1624-30.
51. **Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B.** Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar 1;52(3):643-51.
52. **E. Zucca, C. Copie-Bergman, U. Ricardi, C. Thieblemont, M. Raderer & M. Ladetto, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group.** Gastric marginal zone lymphoma of MALT type:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi144-vi148.
53. **Elias Campo, Steven H. Swerdlow, Nancy L. Harris, Stefano Pileri, Harald Stein, and Elaine S. Jaffe.** The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011 May 12; 117(19): 5019–5032.
54. **Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994 Sep 1;84(5):1361-92.
55. **Dr. Ömür Gökmen Sevindik, Dr. Mehmet Ali Özcan.**  
<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/mantle-hucureli-lenfoma.pdf>.  
 [Çevrimiçi]
56. **Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD.** Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood.* 1997 Mar 15;89(6):2067-78.
57. **Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, Younes A, McLaughlin P, Goy A, Sarris AH, Dang NH, Samaniego F, Brown HM, Gagneja HK, Cabanillas F.** Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer.* 2003 Feb 1;97(3):586-91.

58. Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Beà S, Giné E, López-Guillermo A, Campo E, Montserrat E. Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2007 Jun 15;109(12):2473-80.
59. Gill S, Herbert KE, Prince HM, Wolf MM, Wirth A, Ryan G, Carney DA, Ritchie DS, Davies JM, Seymour JF. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(1):83-8.
60. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:3803-9.
61. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemester FB, Pro B, McLaughlin P, Younes A, Samaniego F, Goy A, Sarris AH, Dang NH, Wang M, Beasley V, Medeiros LJ, Katz RL, Gagneja H, Samuels BI, Smith TL, Cabanillas FF. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7013-23.
62. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, Metzner B, Truemper L, Reiser M, Steinhauer H, Boiron JM, Boogaerts MA, Aldaoud A, Silingardi V, Kluin-Nelemans HC, Hasford J, Parwaresch R, Unterhalt M, Hiddemann W. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European . *Blood*. 2005 Apr 1;105(7):2677-84. .
63. M.S. Czuczman, A. Koryzna, A. Mohr, C. Stewart, K. Donohue, L. Blumenson, Z.P. Bernstein, P. McCarthy, A. Alam, F. Hernandez-Iizaliturri, M. Skipper, K. Brown, A. Chanan-Khan, D. Klippenstein, P. Loud, M.K. Rock, M. Benyunes, A. Grillo-Lopez,. Rituximab in Combination With Fludarabine Chemotherapy in Low-Grade or Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:694-704.
64. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. 2008 .

65. **Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, Ellis J, Morilla R, Dearden C, Sempere A, Catovsky D.** Clinical and Laboratory Features of 78 Cases of T-Prolymphocytic Leukemia. *Blood*. 1991 Dec 15;78(12):3269-74.
66. **C, Dearden.** How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2012 Jul 19;120(3):538-51.
67. **Gürman, Dr. Günhan.** [Çevrimiçi]  
<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/t-hucreli-prolenfositik-losemi.pdf>.
68. **C, Dearden.** B- and T-cell prolymphocytic leukemia: antibody approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:645-51.
69. **WC Chan, S Link, A Mawle, I Check, RK Brynes and EF Winton.** Heterogeneity of large granular lymphocyte proliferations: delineation of two major subtypes. *Blood* 1986 68: 1142-1153.
70. **Lamy T, Loughran TP Jr.** Current concepts: large granular lymphocyte leukemia. *Blood Rev*. 1999 Dec;13(4):230-40.
71. **Bureau B, Rey J, Hamidou M, Donadieu J, Morcet J, Reman O, Schleinitz N, Tournilhac O, Roussel M, Fest T, Lamy T.** Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica*. 2010 Sep;95(9):1534-41.
72. **Yılmaz, Dr. Mustafa.** [Çevrimiçi]  
<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/buyuk-granuler-lenfositik-losemi.pdf>.
73. **K, Oshimi.** Granular lymphocyte proliferative disorders: report of 12 cases and review of the literature. *Leukemia*. 1988 Oct;2(10):617-27.
74. **Semenzato G, Pandolfi F, Chisesi T, De Rossi G, Pizzolo G, Zambello R, Trentin L, Agostini C, Dini E, Vespignani M, et al.** The lymphoproliferative disease of granular lymphocytes. A heterogeneous disorder ranging from indolent to aggressive conditions. *Cancer*. 1987 Dec 15;60(12):2971-8.
75. **Morice WG, Kurtin PJ, Leibson PJ, Tefferi A, Hanson CA.** Demonstration of aberrant T-cell and natural killer-cell antigen expression in all cases of granular lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120(6):1026-36.
76. **Handgretinger R, Geiselhart A, Moris A, Grau R, Teuffel O, Bethge W, Kanz L, Fisch P.** Pure red-cell aplasia associated with clonal expansion of

granular lymphocytes expressing killer-cell inhibitory receptors. *N Engl J Med.* 1999 Jan 28;340(4):278-84.

77. **Gentile TC, Uner AH, Hutchison RE, Wright J, Ben-Ezra J, Russell EC, Loughran TP Jr.** CD3+, CD56+ aggressive variant of large granular lymphocyte leukemia. *Blood.* 1994 Oct 1;84(7):2315-21.
78. **Dang NH, Aytac U, Sato K, O'Brien S, Melenhorst J, Morimoto C, Barrett AJ, Molldrem JJ.** T-large granular lymphocyte lymphoproliferative disorder: expression of CD26 as a marker of clinically aggressive disease and characterization of marrow inhibition. *Br J Haematol.* 2003 Jun;121(6):857-65.
79. **Osuji N, Matutes E, Tjonnfjord G, Grech H, Del Giudice I, Wotherspoon A, Swansbury JG, Catovsky D.** T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. *Cancer.* 2006 Aug 1;107(3):570-8.
80. **Rabbani GR, Phyliky RL, Tefferi A.** A long-term study of patients with chronic natural killer cell lymphocytosis. *Br J Haematol.* 1999 Sep;106(4):960-6.
81. **Lamy T, Loughran TP Jr.** Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. *Semin Hematol.* 2003 Jul;40(3):185-95.
82. **Chee CE, Warrington KJ, Tefferi A.** Chronic natural killer-cell lymphocytosis successfully treated with alemtuzumab. *Blood.* 2009 Oct 15;114(16):3500-2.
83. **Shimodaira S, Ishida F, Kobayashi H, Mahbub B, Kawa-Ha K, Kitano K.** The detection of clonal proliferation in granular lymphocyte-proliferative disorders of natural killer cell lineage. *Br J Haematol.* 1995 Jul;90(3):578-84.
84. **Takami A, Nakao S, Yachie A, Kasahara Y, Okumura H, Miura Y, Sugimori N, Zeng W, Wang H, Kotani T, Shiobara S, Matsuda T.** Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell large granular lymphocytic leukaemia using allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Jun;21(12):1279-82.
85. **Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, Aoki S, Notoya A, Ozaki S, Gondo H, Hino N, Mori H, Sugimori H, Kawa K, Oshimi K ve Group., NK-cell Tumor Study.** Aggressive natural killer-cell leukemia revisited: large

granular lymphocyte leukemia of cytotoxic NK cells. *Leukemia*. 2004 Apr;18(4):763-70.

86. **Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, Oh-Ishi T, Nakano T, Nagashima T, Oka T, Hironaka T, Hirai K.** Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Blood*. 1993 Dec 1;82(11):3259-64.
87. **Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K, Morishima T.** Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*. 2001 Jul 15;98(2):280-6.
88. **Su IJ, Chen RL, Lin DT, Lin KS, Chen CC.** Epstein-Barr virus (EBV) infects T lymphocytes in childhood EBV-associated hemophagocytic syndrome in Taiwan. *Am J Pathol*. 1994 Jun;144(6):1219-25.
89. **Suzuki K, Ohshima K, Karube K, Suzumiya J, Ohga S, Ishihara S, Tamura K, Kikuchi M.** Clinicopathological states of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorders (severe chronic active EBV infection) of children and young adults. *Int J Oncol*. 2004 May;24(5):1165-74.
90. **Dr. Serap Karaman, Dr. Sema Anak.** [Çevrimiçi] <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/cocu-kluk-caginda-gorulen-ebv-pozitif-t-hucrelil-lenfoproliferatif-hastaliklar.pdf>.
91. **Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, Reyes E, Teruya-Feldstein J, Kingma DW, Sorbara L, Raffeld M, Straus SE, Jaffe ES.** Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood*. 2000 Jul 15;96(2):443-51.
92. **Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, Tubbs RR, Sciotto CG, Wahl R, Sands J, Gottman D, Katz BZ, Sklar J.** T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med*. 1988 Mar 24;318(12):733-41.
93. **Kanegane H, Bhatia K, Gutierrez M, Kaneda H, Wada T, Yachie A, Seki H, Arai T, Kagimoto S, Okazaki M, Oh-ishi T, Moghaddam A, Wang F, Tosato G.** A syndrome of peripheral blood T-cell infection with Epstein-Barr virus (EBV) followed by EBV-positive T-cell lymphoma. *Blood*. 1998 Mar 15;91(6):2085-91.
94. **Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, Kim CW, Ko YH, Lee SS, Peh SC, Chan JK ve Group., CAEBV Study.** Proposed categorization of

pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int.* 2008 Apr;58(4):209-17.

95. **El-Mallawany NK, Frazer JK, Van Vlierberghe P, Ferrando AA, Perkins S, Lim M, Chu Y, Cairo MS.** Pediatric T- and NK-cell lymphomas: new biologic insights and treatment strategies. *Blood Cancer J.* 2012 Apr;2(4):e65.
96. **Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H.** Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood.* 1977 Sep;50(3):481-92.
97. **Yavaşoğlu, Dr. İrfan.** [Çevrimiçi] <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/eriskin-t-hucrelili-losemi-lenfoma.pdf>.
98. **Matutes, E.** Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol.* 2007 Dec; 60(12): 1373–1377.
99. **Aylı, Meltem.** Periferik T Hücreli Lenfomalar . 35. *Ulusal Hematoloji Kongresi Konuşma Metinleri Kitabı THD* . 2009.
100. **Shirono K, Hattori T, Takatsuki K.** A new classification of clinical stages of adult T-cell leukemia based on prognosis of the disease. *Leukemia.* 1994 Nov;8(11):1834-7.
101. **Nishimura S, Asou N, Suzushima H, Okubo T, Fujimoto T, Osato M, Yamasaki H, Lisha L, Takatsuki K.** p53 gene mutation and loss of heterozygosity are associated with increased risk of disease progression in adult T cell leukemia. *Leukemia.* 1995 Apr;9(4):598-604.
102. **Rashmi S Metgud, Jitendra J Doshi, Sarang Gaurkhede, Ravindra Dongre, and Ravindra Karle.** Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (angiocentric T-cell lymphoma): A review about the terminology. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011 Jan-Apr; 15(1): 96–100.
103. **Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, Ngan RK.** Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):70-7.

104. **Kwong YL, Chan AC, Liang R, Chiang AK, Chim CS, Chan TK, Todd D, Ho FC.** CD56+ NK lymphomas: clinicopathological features and prognosis. *Br J Haematol.* 1997 Jun;97(4):821-9.
105. **Chan WK, Au WY, Wong CY, Liang R, Leung AY, Kwong YL, Khong PL.** Metabolic activity measured by F-18 FDG PET in natural killer-cell lymphoma compared to aggressive B- and T-cell lymphomas. *Clin Nucl Med.* 2010 Aug;35(8):571-5.
106. **Gill H, Liang RH, Tse E.** Extranodal natural-killer/t-cell lymphoma, nasal type. *Adv Hematol.* 2010;2010:627401.
107. **Jaccard A, Petit B, Girault S, Suarez F, Gressin R, Zini JM, Coiteux V, Larroche C, Devidas A, Thiéblemont C, Gaulard P, Marin B, Gachard N, Bordessoule D, Hermine O.** L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):110-6.
108. **Ferreri AJ, Zinzani PL, Govi S, Pileri SA.** Enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 Jul;79(1):84-90.
109. **Geetha V, Ranjini Kudva, and Anna Joseph Amprayil.** Enteropathy Associated T Cell Lymphoma – A Case Report of An Uncommon Extranodal T Cell Lymphoma. *J Clin Diagn Res.* 2014 Oct; 8(10): FD10–FD12.
110. **Arps DP, Smith LB.** Classic versus type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Sep;137(9):1227-31.
111. **JS, Burke.** Lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: a review and pragmatic guide to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Oct;135(10):1283-97.
112. **Chan JK, Chan AC, Cheuk W, Wan SK, Lee WK, Lui YH, Chan WK.** Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a distinct aggressive lymphoma with frequent  $\gamma\delta$  T-cell receptor expression. *Am J Surg Pathol.* 2011 Oct;35(10):1557-69. .
113. **Zettl A, deLeeuw R, Haralambieva E, Mueller-Hermelink HK.** Enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2007 May;127(5):701-6.

114. **Malamut G, Chandesris O, Verkarre V, Meresse B, Callens C, Macintyre E, Bouhnik Y, Gornet JM, Allez M, Jian R, Berger A, Châtellier G, Brousse N, Hermine O, Cerf-Bensussan N, Cellier C.** Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease: a large retrospective study. *Dig Liver Dis.* 2013 May;45(5):377-84. .
115. **Jantunen E, Boumendil A, Finel H, Luan JJ, Johnson P, Rambaldi A, Haynes A, Duchosal MA, Bethge W, Biron P, Carlson K, Craddock C, Rudin C, Finke J, Salles G, Kroschinsky F, Sureda A, Dreger P ve EBMT., Lymphoma Working Party of the.** Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood.* 2013 Mar 28;121(13):2529-32.
116. **Haynes, Mark J. Bishton and Andrew P.** Combination chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for enteropathy-associated T cell lymphoma. *British Journal of Haematology Volume 136, Issue 1, pages 111–113, January 2007.*
117. **Vose J, Armitage J, Weisenburger D ve Project., International T-Cell Lymphoma.** International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 1;26(25):4124-30.
118. **Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, Nelson BP, Rosen ST.** T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006 Feb 15;107(4):1255-64. .
119. **Went P, Agostinelli C, Gallamini A, Piccaluga PP, Ascani S, Sabattini E, Bacci F, Falini B, Motta T, Paulli M, Artusi T, Piccioli M, Zinzani PL, Pileri SA.** Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 1;24(16):2472-9.
120. **Kerry J. Savage, Andrés J.M. Ferreri , Pier Luigi Zinzani, Stefano A. Pileri.** Peripheral T-cell lymphoma – Not otherwise specified. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 79 (2011) 321–329.
121. **Kartı, Dr. S. Sami.** [Çevrimiçi]  
<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/periferik-t-hucrelilinfomanos.pdf>.
122. **Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, Morabito F, Martelli M, Brusamolino E, Iannitto E, Zaja F, Cortelazzo S, Rigacci L, Devizzi L, Todeschini G, Santini G, Brugiattelli M,**



**Federico M ve Linfomi., Intergruppo Italiano.** Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood.* 2004 Apr 1;103(7):2474-9.

123. **Frizzera G, Moran EM, Rappaport H.** Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. *Lancet.* 1974 Jun 1;1(7866):1070-3.
124. **Dogan A, Attygalle AD, Kyriakou C.** Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2003 Jun;121(5):681-91.
125. **de Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P.** Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2010 Mar;148(5):673-89. .
126. **Nelson M, Horsman DE, Weisenburger DD, Gascoyne RD, Dave BJ, Loberiza FR, Ludkovski O, Savage KJ, Armitage JO, Sanger WG.** Cytogenetic abnormalities and clinical correlations in peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008 May;141(4):461-9.
127. **Iqbal J, Weisenburger DD, Greiner TC, Vose JM, McKeithan T, Kucuk C, Geng H, Deffenbacher K, Smith L, Dybkaer K, Nakamura S, Seto M, Delabie J, Berger F, Loong F, Au WY, Ko YH, Sng I, Armitage JO, Chan WC ve Project, International Peripheral T-Cell Lymphoma.** Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood.* 2010 Feb 4;115(5):1026-36.
128. **Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Gatter K, Falini B, Delsol G, Lemke H, et al.** The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood.* 1985 Oct;66(4):848-58.
129. **Rimokh R, Magaud JP, Berger F, Samarut J, Coiffier B, Germain D, Mason DY.** A translocation involving a specific breakpoint (q35) on chromosome 5 is characteristic of anaplastic large cell lymphoma ('Ki-1 lymphoma'). *Br J Haematol.* 1989 Jan;71(1):31-6.
130. **Bitter MA, Franklin WA, Larson RA, McKeithan TW, Rubin CM, Le Beau MM, Stephens JK, Vardiman JW.** Morphology in Ki-1(CD30)-positive non-Hodgkin's lymphoma is correlated with clinical features and the

presence of a unique chromosomal abnormality, t(2;5)(p23;q35). *Am J Surg Pathol.* 1990 Apr;14(4):305-16.

131. **Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, Rimsza L, Pileri SA, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Armitage JO, Weisenburger DD ve Project., International Peripheral T-Cell Lymphoma.** ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* 2008 Jun 15;111(12):5496-504.
132. **Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM.** Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol.* 2004 Oct;15(10):1467-75.
133. **Kluin-Nelemans HC, van Marwijk Kooy M, Lugtenburg PJ, van Putten WL, Luten M, Oudejans J, van Imhoff GW.** Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2011 Jul;22(7):1595-600.
134. **Kim JG, Sohn SK, Chae YS, Cho YY, Yang DH, Lee JJ, Kim HJ, Shin HJ, Chung JS, Cho GJ, Lee WS, Joo YD, Sohn CH, Oh SJ.** Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 Jun;60(1):129-34.
135. **Gallamini A, Zaja F, Patti C, Billio A, Specchia MR, Tucci A, Levis A, Manna A, Secondo V, Rigacci L, Pinto A, Iannitto E, Zoli V, Torchio P, Pileri S, Tarella C.** Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood.* 2007 Oct 1;110(7):2316-23.
136. **Foss FM, Sjak-Shie N, Goy A, Jacobsen E, Advani R, Smith MR, Komrokji R, Pendergrass K, Bolejack V.** A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. *Leuk Lymphoma.* 2013 Jul;54(7):1373-9.
137. **Mahadevan D, Unger JM, Spier CM, Persky DO, Young F, LeBlanc M, Fisher RI, Miller TP.** Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide,

gemcitabine, and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0350. *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):371-9.

138. **Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M.** Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.
139. **dAmore F1, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, Holte H, Österborg A, Merup M, Brown P, Kuittinen O, Erlanson M, Østenstad B, Fagerli UM, Gadeberg OV, Sundström C, Delabie J, Ralfkiaer E, Vornanen M, Toldbod HE.** Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 1;30(25):3093-9.
140. **Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N, Engert A, Einsele H, Müller-Hermelink HK, Wilhelm M.** Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):106-13.
141. **Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, Caballero D, Borchmann P, Morschhauser F, Wilhelm M, Pinter-Brown L, Padmanabhan S, Shustov A, Nichols J, Carroll S, Balsler J, Balsler B, Horwitz S.** Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 20;30(6):631-6.
142. **O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, Lechowicz MJ, Savage KJ, Shustov AR, Gisselbrecht C, Jacobsen E, Zinzani PL, Furman R, Goy A, Haioun C, Crump M, Zain JM, Hsi E, Boyd A, Horwitz S.** Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1182-9. .
143. **Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Yang Y, Sievers EL, Kennedy DA, Shustov A.** Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2190-6.

144. **Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, Siddiqi T, Kennedy DA, Oki Y.** Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood.* 2014 May 15;123(20):3095-100.
145. **Corradini P, Doderio A, Zallio F, Caracciolo D, Casini M, Bregni M, Narni F, Patriarca F, Boccadoro M, Benedetti F, Rambaldi A, Gianni AM, Tarella C.** Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2172-6.
146. **Redaelli S, Farina F, Stasia A, Ceccon M, et al.** High response rates to crizotinib in advanced, chemoresistant ALK+ lymphoma . *Blood.*2013;122:368.
147. **Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, Caballero D, Borchmann P, Morschhauser F, Wilhelm M, Pinter-Brown L, Padmanabhan S, Shustov A, Nichols J, Carroll S, Balser J, Balser B, Horwitz S.** Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol.* 2012 Feb 20;30(6):631-6.
148. **Alison J. Moskowitz, Matthew A. Lunning, and Steven M. Horwitz.** How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood.* 2014 Apr 24;123(17):2636-44.
149. MEME KANSERİNDE PET/BT BULGULARININ KLİNİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ. *UZMANLIK TEZİ;GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI Dr. MESUT BAŞARA.* 2012 Aralık.
150. **Yasemin Şanlı, Berna Okudan Tekin , Handan Tokmak, Fani Bozkurt, Güzin Töre, Recep.** F18-FDG PET/BT İLE ONKOLOJİK GÖRÜNTÜLEME UYGULAMA KILAVUZU . . [Çevrimiçi] [Çevrimiçi] [http://www.tsnm.org/assets/images/files/uygulama\\_kilavuzlari\\_036.pdf..](http://www.tsnm.org/assets/images/files/uygulama_kilavuzlari_036.pdf..)
151. **Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA.** From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
152. **Roh JL1, Kim JS, Kang BC, Cho KJ, Lee SW, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY.** Roh JL1, Kim JS, Kang BC, Ch Clinical significance of

pretreatment metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in hypopharyngeal squamous cell carcinomas. *J Surg Oncol*. 2014 Aug 2. doi: 10.1002/jso. 372.

153. **Piotr Obara, Yonglin Pu.** Prognostic value of metabolic tumor burden in lung cancer. *Chin J Cancer Res*. 2013 Dec; 25(6): 615–622. .
154. **Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP.** Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1244.
155. **Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, Mottaghy FM, Rohren EM, Blumstein NM, Stolpen A, Link BK, Reske SN, Graham MM, Cheson BD.** Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4652-61.
156. **95. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al ve Lymphoma., International Harmonization Project on.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86.
157. **Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac HA.** FDG PET in the Evaluation of Treatment for Lymphoma: Clinical Usefulness and Pitfalls. *RadioGraphics*, Jan 2005, Vol. 25:191–207.
158. **Yeung HW, Grewal RK, Gonen M, Schöder H, Larson SM.** Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *J Nucl Med*. 2003 Nov;44(11):1789-96.
159. **Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK.** Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Oct;29(10):1393-8. .
160. **Bakheet SM, Powe J.** Benign causes of 18-FDG uptake on whole body imaging. *Semin Nucl Med*. 1998 Oct;28(4):352-8.

161. **Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T.** Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med.* 1992 Nov;33(11):1972-80.
162. **Sugawara Y, Fisher SJ, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL.** Preclinical and clinical studies of bone marrow uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose with or without granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):173-80.
163. **Sugawara Y, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL.** Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med.* 1999 Sep;40(9):1456-62.
164. **Higashi K, Clavo AC, Wahl RL.** In vitro assessment of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, L-methionine and thymidine as agents to monitor the early response of a human adenocarcinoma cell line to radiotherapy. *J Nucl Med.* 1993 May;34(5):773-9.
165. **Gerhard W, Goerres1, Gustav K. von Schulthess and Thomas F. Hany.** Positron Emission Tomography and PET CT of the Head and Neck: FDG Uptake in Normal Anatomy, in Benign Lesions, and in Changes Resulting from Treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:1337-43.
166. **Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, Pitsilos S, Bagg A, Downs L, Mehrotra A, Kim S, Alavi A, Schuster SJ.** Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 2003 May 15;101(10):3875-6.
167. **Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, Becherer A, Pfeffel F, Petkov V, Chott A, Raderer M.** Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol.* 1999 Oct;10(10):1185-9.
168. **Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN.** Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology.* 1998 Feb;206(2):475-81.
169. **Kako S, Izutsu K, Ota Y, Minatani Y, Sugaya M, Momose T, Ohtomo K, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, Kurokawa M.** FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann Oncol.* 2007 Oct;18(10):1685-90. .

170. **Khong PL, Pang CB, Liang R, Kwong YL, Au WY.** Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies. *Ann Hematol.* 2008 Aug;87(8):613-21. .
171. **Jung SH, Ahn JS, Kim YK, Kweon SS, Min JJ, Bom HS, Kim HJ, Chae YS, Moon JH, Sohn SK, Lee SW, Byun BH, Do YR, Lee JJ, Yang DH.** Prognostic significance of interim PET/CT based on visual, SUV-based, and MTV-based assessment in the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *BMC Cancer.* 2015 Mar 28;15:198. .
172. **Zhang J, Wang R, Fan Y, Fu Z, Zhang X, Liao X, Liu M, Kang L, Cui Y, Wang Y, Jiang Q.** [Metabolic activity measured by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in newly diagnosed patients with non-Hodgkin lymphoma: correlation with immunophenotype. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014 Sep 9;94(33):2576-9.
173. **Casulo C, Schöder H, Feeney J, Lim R, Maragulia J, Zelenetz AD, Horwitz S.** 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013 Oct;54(10):2163-7. .
174. **Tiffany Tang, Kevin Tay, Richard Quek, Miriam Tao, Soo Yong Tan, Leonard Tan, and Soon Thye Lim.** Peripheral T-Cell Lymphoma: Review and Updates of Current Management Strategies. *Adv Hematol.* 2010; 2010: 624040.
175. **El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, Mylam KJ, Madsen J, Gang AO, Bøgsted M, de Nully Brown P, Loft A, Nielsen AL, Hendel HW, Iyer V, Gormsen LC.** Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: A review of 124 patients. *Am J Hematol.* 2015 Jul 22.
176. **Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G.** Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood.* 1999 Jul 15;94(2):429-33.
177. **Negendank WG, al-Katib AM, Karanes C, Smith MR.** Lymphomas: MR imaging contrast characteristics with clinical-pathologic correlations. *Radiology.* 1990 Oct;177(1):209-16.

178. **Hill M, Cunningham D, MacVicar D, Roldan A, Husband J, McCready R, Mansi J, Milan S, Hickish T.** Role of magnetic resonance imaging in predicting relapse in residual masses after treatment of lymphoma. *J Clin Oncol.* 1993 Nov;11(11):2273-8.
179. **Zinzani PL, Fanti S, Battista G, Tani M, Castellucci P, Stefoni V, Alinari L, Farsad M, Musuraca G, Gabriele A, Marchi E, Nanni C, Canini R, Monetti N, Baccarani M.** Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2004 Aug 31;91(5):850-4.
180. **Surbone A, Longo DL, DeVita VT Jr, Ihde DC, Duffey PL, Jaffe ES, Solomon D, Hubbard SM, Young RC.** Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol.* 1988 Dec;6(12):1832-7.
181. **Zinzani PL, Zompatori M, Bendandi M, Battista G, Fanti S, Barbieri E, Gherlinzoni F, Rimondi MR, Frezza G, Pisi P, Merla E, Gozzetti A, Canini R, Monetti N, Babini L, Tura S.** Monitoring bulky mediastinal disease with gallium-67, CT-scan and magnetic resonance imaging in Hodgkin's disease and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1996 Jun;22(1-2):131-5.
182. **Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD.** The role of gallium-67 in the clinical evaluation of cancer. *Semin Nucl Med.* 1984 Oct;14(4):296-323.
183. **Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS, Nadler LM, Stomper PC, Takvorian T, Andersen JW, Canellos GP.** Gallium-67 imaging: a predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1990 Dec;8(12):1966-70.
184. **Peylan-Ramu N, Haddy TB, Jones E, Horvath K, Adde MA, Magrath IT.** High frequency of benign mediastinal uptake of gallium-67 after completion of chemotherapy in children with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1989 Dec;7(12):1800-6.
185. **Tomita N, Hattori Y, Fujisawa S, Hashimoto C, Taguchi J, Takasaki H, Sakai R, Tateishi U, Ishigatsubo Y.** Post-therapy <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting outcome in patients with peripheral T cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2015 Mar;94(3):431-6.
186. **Cahu X, Bodet-Milin C, Brissot E, Maisonneuve H, Houot R, Morineau N, Solal-Celigny P, Godmer P, Gastinne T, Moreau P, Moreau A, Lamy**



**T, Kraber-Bodere F, Le Guill S.** 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and after treatment in mature T/NK lymphomas: a study from the GOELAMS group. *Ann Oncol.* 2011 Mar;22(3):705-11.

187. **Li YJ, Li ZM, Xia XY, Huang HQ, Xia ZJ, Lin TY, Li S, Xia Y, Cai XY, Jiang WQ.** Prognostic value of interim and posttherapy 18F-FDG PET/CT in patients with mature T-cell and natural killer cell lymphomas. *J Nucl Med.* 2013 Apr;54(4):507-15.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>	Emre
<b>Soyadı</b>	Çankaya
<b>Doğum Yeri ve Tarihi</b>	Malatya 09.09.1985
<b>Eğitimi</b>	2011-... : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. 2003-2010: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)
<b>Yabancı Dili</b>	İngilizce
<b>Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar</b>	-
<b>Bilimsel Etkinlikleri</b>	16.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi (Antalya-Ekim 2014) 10. Hepatoloji Kongresi (İstanbul-Mayıs 2015)