



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

YENİ TANI ALMIŞ NON-HODGKİN LENFOMALI OLGULARIN EVRELEME
PET / BT GÖRÜNTÜLEMELERİNDE HİSTOPATOLOJİK SUBTİPLERE
GÖRE SUVMAX DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İlknur AYDIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

YENİ TANI ALMIŞ NON-HODGKİN LENFOMALI OLGULARIN EVRELEME
PET / BT GÖRÜNTÜLEMELERİNDE HİSTOPATOLOJİK SUBTİPLERE
GÖRE SUVMAX DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İlknur AYDIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Eray ALPER

BURSA - 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. Non-Hodgkin Lenfoma.....	3
1.1. Non-Hodgkin Lenfoma'nın tanımı, sınıflaması.....	3
1.2. Non-Hodgkin Lenfoma epidemiyolojisi	6
1.3. Non-Hodgkin Lenfomanın etyolojisi.....	8
1.3.1. İmmün modülasyon.....	10
1.3.2. Virüsler ve bakteriyel enfeksiyonlar	11
1.3.3. Diğer faktörler.....	12
1.4. Non-Hodgkin Lenfomada tanı.....	13
1.5. Non-Hodgkin Lenfomada görüntüleme modaliteleri	14
1.5.1. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri	14
1.5.2. Nükleer Tıp görüntüleme modaliteleri	15
1.5.2.1. Galyum-67 sintigrafisi	15
1.5.2.2. FDG-PET	15
1.6. Evreleme	19
1.6.1. Lenf nodu bölgeleri.....	20
1.6.2. Prognostik değerlendirme	21
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
1. Hasta Seçimi	23
2. PET/BT Görüntüleme	23
3. Histopatolojik Veriler	24
4. Demografik, Klinik ve Radyolojik Veriler	24
5. İstatistiksel Analiz	25
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
KAYNAKLAR	42
TEŞEKKÜR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	52

ÖZET

Flor-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (FDG PET/BT) NHL (Non Hodgkin Lenfoma) tanılı olguların evrelendirilmesinde en yararlı metot olarak kabul edilmektedir. F18-FDG akümülyasyonunun yoğunluğu standardize uptake değeri (SUV) olarak ölçülebilmektedir. Bu çalışma yeni tanı alan ve tedavi uygulanmamış NHL'lı olgularda F18-FDG PET/BT görüntülemeye ölçülen SUVmax değerinin önemini ve bununla birlikte hastanın tanı anındaki serum LDH (Laktat dehidrogenaz) düzeyi ve Ki-67 proliferasyon indeksleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlamaktadır.

Çalışmaya Ocak 2012 - Ekim 2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D.'da evreleme amacıyla PET/BT görüntülemesi yapılmış 31'i kadın, 51'i erkek 82 hasta dâhil edilmiştir. Hasta grubu içerisinde 9 adet histopatolojik subtip bulunmakta olup bunların 5'i agresif lenfoma, 4'ü ise indolent lenfoma alt grubuna dahildir. En çok hasta sayısına sahip grup 39 hasta ile Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) ve en az hasta sayısına sahip grup 2'şer hasta ile Anaplastik Büyük Hücreli, Küçük Lenfositik Lenfoma ve MALT lenfomadır.

Çalışmamızda histopatolojik subtiplere göre SUVmax dağılımına baktığımızda en yüksek ortalamanın Diffüz Büyük B hücreli lenfoma alt tipinde, en düşük ortalamanın Küçük Lenfositik lenfoma alt tipinde olduğu görüldü. Agresif lenfoma grubundaki SUVmax değerlerinin indolent lenfoma grubundaki değerlerden anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda SUVmax değerleri ile tanı anındaki serum LDH değerleri arasında korelasyon olmadığı izlendi.

Tümör içerisinde proliferasyon gösteren bir antikor olan Ki-67 ve proliferasyon ile ilişkili olarak artan Ki-67 proliferasyon indeksi ile SUVmax değerleri arasında yapılan çalışmalardan farklı olarak korelasyon olmadığı saptandı.

Sonuç olarak SUV değerleri literatürle uyumlu olarak agresif tip NHL hastalarında indolent tip NHL'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve

farklılık arz etmiştir, ancak birçok NHL'lı olguda kesin tanıyı belirlemede faydalı bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Non Hodgkin Lenfoma, Evreleme, PET/BT, SUVmax



SUMMARY

COMPARISON OF SUVMAX VALUES ACCORDING TO HISTOPATHOLOGICAL SUBTYPES IN STAGING PET/PB IMAGINGS OF NEW DIAGNOSED NON-HODGKIN LYMPHOMA CASES

Fluor-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography (FDG PET/CT) is regarded as the most efficient method in staging of NHL (Non Hodgkin Lymphoma) diagnosed cases. Density of F18-FDG accumulation can be measured as standardised uptake value (SUV). This study aims to determine the significance of SUVmax value measured with F18-FDG PET/CT imaging of new diagnosed and untreated NHL cases as well as the relation between the serum LDH (Lactate dehydrogenase) value of the patient at the time of diagnosis and Ki67 proliferation indexes.

A total of 82 patients consisting of 31 women and 51 men exposed to PET/CT imaging for staging purposes in University of Uludağ Faculty of Medicine Department of Nuclear Medicine between January 2012 to October 2015.

The group of patients included 9 histopathological subtypes and 5 patients out of this group were included in aggressive lymphoma and 4 patients were included in indolent lymphoma subgroup.

The group with highest number of patients ie: 39 patients was Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) whereas the groups with lowest number of patients were Anaplastic Large Cell Lymphoma, Small Lymphocytic Lymphoma and MALT lymphoma, each with 2 patients.

When, in our study, SUVmax distribution according to histopathological subtypes are considered, it was seen that Diffuse Large B-cell lymphoma subtype had the highest average whereas Small Lymphocytic Lymphoma subtype had the lowest average.

It was observed that SUVmax values in aggressive lymphoma group were significantly higher than that of the values in indolent lymphoma group.

In our study, it was observed that there was no correlation between the SUVmax values and LDH values at the time of diagnosis.

Dissimilarly to the studies conducted, it was ascertained that there was no correlation between Ki-67 which is an antibody indicating the proliferated cells inside the tumour and Ki-67 proliferation index which increases associated with proliferation.

As a consequence, SUV values were, compatibly with the literature, found to be significantly higher and differed in aggressive type NHL patients compared to indolent type NHL patients however this was not considered as useful to define the definitive diagnosis in many of NHL cases.

Keywords: Non Hodgkin Lymphoma, Staging, PET/CT, SUVmax

GİRİŞ

Geçtiğimiz yıllardan günümüze dek onkolojik vakaların ve buna bağlı ölüm oranlarının artış göstermesinden dolayı malign hastalıkların erken tanı, tedavi ve takibi, survey açısından gittikçe artan önem taşımaktadır. Doğru tanı, uygun tedavi seçimi ve tedaviye yanıtın erken dönemde değerlendirilmesi tedavi sonuçlarını büyük oranda etkilemektedir. Non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanılı olgularda yaşam beklentisinin uzun ve küratif tedavi edilme şansının yüksek olması nedeniyle optimum tedavi seçiminde evrelemenin dikkatli yapılması ve tedavi planlamasının multidisipliner olarak belirlenmesi gereklidir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile moleküler görüntülemenin klinik uygulamaya geçmesiyle birlikte onkolojik vakaların değerlendirilmesi yeni bir bakış açısı kazanmıştır. Son 25-30 yıldır birçok malignitede olduğu gibi lenfomalarda da FDG (Fluorodeoksiglukoz) -PET görüntüleme yaygın olarak kullanılmaktadır. FDG hücre içinde bir d-glukoz analogu gibi davranır ve FDG-PET görüntülemede dokulardaki glukoz kullanım hızı belirlenir. Böylece yüksek metabolik aktiviteleri nedeniyle fazla glukoz kullanan malign dokular, FDG-PET görüntülerinde normal dokulara kıyasla yüksek kontrast veren alanlar olarak görünür. Morfolojik değişikliklerden çok metabolik aktiviteyi ortaya koyan FDG-PET ile lenfomalar dahil birçok tümörde hastalık yaygınlığı konvansiyonel anatomik görüntüleme yöntemlerine göre daha duyarlı ve daha doğru olarak belirlenebilmektedir (1,2). Ayrıca tedavi esnasında veya bitiminde hastalığın tedaviye verdiği yanıtı tespit etmede, tedavi sonrası rezidiv kitlelerdeki canlı tümör odaklarının ortaya konmasında, tümörün biyolojik agresifliğinin ve prognoz tahmin edilmesinde de metabolik natürü nedeniyle FDG-PET, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha duyarlı bulunmuştur (3).

Geriye dönük olarak yapılan bu araştırmada yeni tanı almış olan NHL olgularında FDG akümülyasyonunun semikantitatif değerlendirmesi olan

SUV(standardised uptake value) değerleri ile histopatolojik subtiplerin karşılaştırılmasını amaçladık. Bu sayede agresif ve non agresif NHL'larda SUV değerlerinin tanısal değeri araştırılacaktır



GENEL BİLGİLER

Hematopoietik kök hücrelerden lenfositlerin gelişimi esnasında herhangi bir aşamada oluşan duraksama ve klonal proliferasyon sonucu lenfoid maligniteler meydana gelir. Temel olarak Hodgkin Lenfoma ve Non-Hodgkin Lenfoma olarak ikiye ayrılırlar.

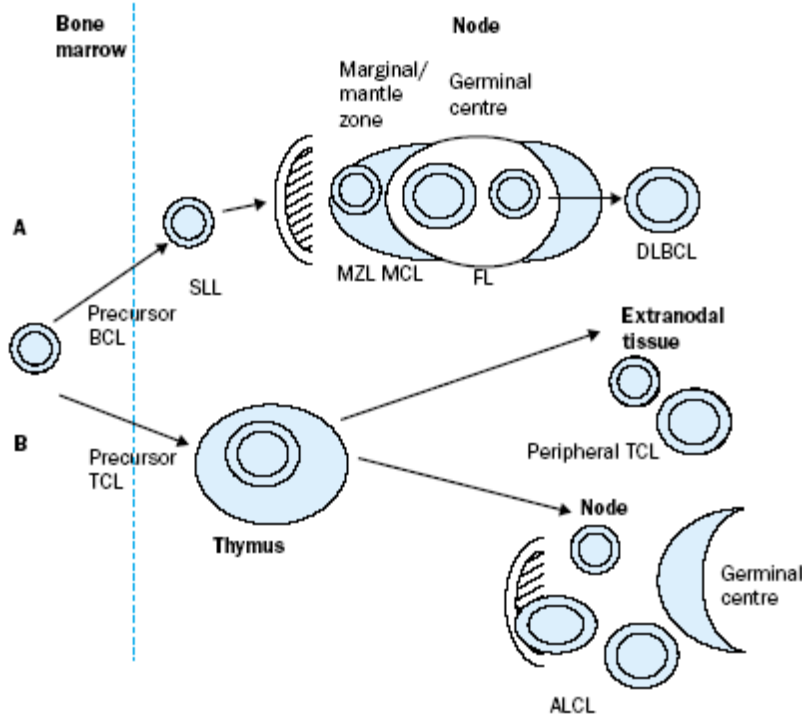
1. Non-Hodgkin Lenfoma

1.1. Non-Hodgkin Lenfoma'nın tanımı, sınıflaması

NHL'ler; B, T ve NK hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir (4). Lenfositler, hematopoetik kök hücrelerden gelişirler ve hücre yüzey reseptörlerine göre farklı morfolojiler gösterirler (5). Farklılaşma aşamasında duraksayan öncül hücrelerin klonal proliferasyonu ile malign lenfoid tümör hücreleri oluşmaktadır (Şekil-1). NHL'li olguların %90'ında kromozomal translokasyonlar gösterilmiştir. Eşlik eden kromozomal delesyonlar ve mutasyonlar olsun veya olmasın, bu translokasyonlar, onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırır (5).

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak oldukça heterojen hastalıklardır. Klinik, immünolojik veya histolojik özellikler göz önüne alınarak birçok sınıflama yapılmışsa da halen kusursuz bir sınıflama yoktur (6). İlk sınıflama olan Rappaport sınıflaması olup hücrelerin morfolojik yapıları ve infiltrasyon paternlerine göre sınıflama yapılmıştır (7). Sonrasında takip eden Kiel sınıflamasında lenfomalar ilk defa T veya B lenfomalar olarak iki grupta incelenmiş, ancak bu sınıflama nodal lenfomalar için uygun olmasına rağmen ektranodal lenfomaları yeterince yansıtamamaktadır (8). "Working Formulation" sınıflamasında benzer klinik özellik gösteren ve benzer şekilde tedavi edilebilen lenfoma grupları oluşturulmuştur (9). 1994 yılında geliştirilen REAL sınıflamasında hücrelerin kökenleri, hastalığın klinik özellikleri ve tutulum yerleri dikkate alınarak oluşturulup uzun yıllar kullanılmıştır (10). Günümüzde en sık kullanılan sınıflama 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan lenfoid dokuları tüm özelliklerine

göre sınıflandıran sistemdir. 2008'de revize edilen lenfoma WHO sınıflandırması Tablo-1'de verilmiştir.



Şekil-1: Non Hodgkin lenfomaların hüresel temeli. A:B hücreli B:T hücreli SLL: Küçük lenfositik lenfoma MZL: Marginal zon lenfoma MCL: Mantle hücreli lenfoma FL: Folliküler lenfoma BCL: B hücreli lenfoma TCL: T hücreli lenfoma ALCL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılı sınıflamasına göre NHL'lar B hücreli ve T/NK hücreli olmak üzere iki ana başlık altında incelenmiştir. B hücreli ve T/NK hücreli malign lenfomalar 'öncül (prekürsör)' ve 'olgun' olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması içerdiği birçok alt grup nedeni ile oldukça karışık bir sınıflama olup bu haliyle klinikte kullanımı güçlük yaratmaktadır. Bu nedenle özellikle NHL'lar günlük uygulamada klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarına göre 'agresif (hızlı seyirli)' ve 'indolent (yavaş seyirli)' olmak üzere iki gruba ayrılarak takip edilmektedir.

Tablo-1: Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Periferik B hücreli Neoplazmlar
Prekürsör B hücreli neoplazmlar
B hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
B hücreli prolenfositik lösemi
Lenfoplazmositik lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Foliküler lenfoma
Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma
Nodal marjinal zon B hücreli lenfoma
Dalağın marjinal zon lenfoması
Saçlı hücreli lösemi
Diffüz Büyük B hücreli lenfoma
Burkitt lenfoma
Plazmositom/Plazma hücreli myelom
Periferik T ve NK hücreli Neoplazmlar
Prekürsör T hücreli neoplazmlar
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli granüler lenfositik lösemi
NK hücreli lösemi
Mikozis fungoides/Sezary sendromu
Periferik T hücreli lenfoma
Anjiöimmünoblastik T hücreli lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, anjiosentrik tip
Enteropatik tip T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Erişkin T hücreli lenfoma
Anaplastik T hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma

İndolent lenfomalar genellikle ileri yaşlarda görülmekle birlikte tanıda olguların çoğu ileri evredir. Kemik iliği tutulumu sık görülmektedir. Yavaş

büyüme hızına sahiptir ve büyük hücreli lenfomaya progrese olabilirler. Agresif lenfomalar her yaş grubunda görülebilir ve tanıda hastalığın evresi değişkenlik gösterebilir. Yüksek çoğalma hızı gösterirler ve tedavi edilmedikleri takdirde sağkalım düşüktür. Biyolojik davranışlarına göre NHL grupları Tablo-2'de özetlenmiştir.

1.2. Non-Hodgkin lenfoma epidemiyolojisi

NHL insidansı yaş, cinsiyet, ırksal faktörler, coğrafi bölge, enfeksiyöz etkenlere maruziyet gibi sebeplere bağlı olarak değişmektedir. Avrupa'da NHL insidansında 1985-1992 yılları arasında %4,2 artış bildirilmiştir. Avusturya'da 1991-2001 yılları arasında yıllık artış %0,7-1,2 olarak bildirilmiştir (11). ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) 2008-2012 yılları arasında insidans yüz binde 19,7 olarak belirtilmiştir (12). Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Derneği'nin verilerine göre NHL insidansı tüm dünyada artmakta olup gelişmiş ülkelerde Asya ve Afrika ülkelerinden daha fazladır (13). Yaşa bağlı olarak NHL insidansı artış göstermektedir. 65 yaş ve üzerinde insidans yüzbinde 91,5 iken, 65 yaş altında bu sayı yüzbinde 9,3 olarak belirtilmiştir. Lenfoma insidansı her iki ırkta ve her iki cinstede artış göstermekte olup erkeklerde kadınlardan daha sık ortaya çıkmaktadır (erkeklerde yüzbinde 23,9 , kadınlarda yüzbinde 16,3) (12).

Amerikan Kanser Cemiyeti'nin verilerine göre 2016 yılında yaklaşık 72,580 kişinin (40,170 erkek ve 32,410 kadın) NHL tanısı alması beklenmektedir. Bu verilere yetişkin ve çocuk dahildir. Ayrıca 20,150 kişinin (11,520 erkek ve 8,630 kadın) de NHL nedeni ile ölmesi beklenmektedir.

Tablo-2: Biyolojik davranışlarına göre NHL

<p>1) İndolent</p> <p>Marjinal zon lenfoma</p> <p>➤ MALT</p> <p>➤ Splenik marjinal zon lenfoma</p> <p>➤ Nodal marjinal zon lenfoma</p> <p>Foliküler lenfoma</p> <p>B hücreli kronik lenfositik lösemi/ küçük lenfositik lenfoma</p> <p>Lenfoplazmositik lenfoma/ immünoisitoma</p>
<p>2) Agresif</p> <p>Diffüz büyük hücreli lenfoma</p> <p>Mantle hücreli lenfoma (subtipleri indolent veya agresif klinik davranış sergileyebilir)</p> <p>Burkitt lenfoma</p> <p>Prekürsör B hücreli lösemi/lenfoma</p> <p>Anaplastik büyük hücreli lenfoma</p>

NHL'nin histopatolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre de değişiklik göstermekte olup tüm dünyada en sık görülen histolojik tip DBBHL'dır (12). Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkeleri ile Asya ülkeleri karşılaştırıldığında Asya ülkelerinde T/NK hücreli lenfomalar, MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lenfoma, folliküler lenfoma, küçük lenfositik lenfoma (KLL) insidansı daha fazladır (14-18).

Her ne kadar NHL'nin büyük bir kısmı lenf nodlarından gelişmekte olsa da birincil ektranodal hastalık oranı günümüzde %20-30 arasında değişmektedir. Dikkate değer istisnalar periferel T hücreli NHL'nin %82 (çoğunlukla ciltte) ve folliküler lenfomanın %9 oranında birincil ektranodal hastalık oranına sahip olmasıdır (19). Birincil ektranodal hastalık Kuveyt ve Fransa'da daha sık ortaya çıkmaktadır(Kuveyt:%52, Fransa:%42, İsrail:%34, Danimarka:%33, ABD:%22-25) (16). En sık görülen ektranodal hastalık

alanları mide, intestinal sistem ve cilt olup küçük coğrafik varyasyonlar görülmektedir (20).

NHL, batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye’de daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır ve erkeklerde daha sıktır. Ülkemiz ile ilgili veriler yeterli olmamakla birlikte NHL tüm kanserlerin yaklaşık %4’ü, kansere bağlı ölümlerin yine yaklaşık %4’ünü oluşturmaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı’nın 2008 verilerine göre NHL kadınlarda 8. erkeklerde 7. en sık görülen kanser türüdür(21). Beş büyük merkezin verileri toplandığında 3704 hastanın %79,1’i NHL, %20,9’u HL olarak bildirilmiştir. Tüm lenfomalar içerisinde en sık görülen histopatolojik tipler sırası ile DBBH (%30,1), Küçük Lenfositik Lenfoma (KLL) (%10,4), Foliküler Lenfoma (%5,6) olarak belirtilmiştir (22). Başka bir merkezden bildirilen 490 NHL hastasının %41’i DBBH, %7,5’u mantle hücreli lenfoma, %6,2’si KLL, %6,1’i foliküler lenfomadır (23). Birincil ektranodal hastalık sıklığı %40’ın üzerinde olup en sık ektranodal hastalık gastrointestinal kanalda ortaya çıkmaktadır. Batı bölgelerinde gastrointestinal tutulumun çoğunluğunu mide oluştururken, güneydoğu bölgelerinde gastrointestinal tutulumun çoğunluğunun ince barsak tutulumu olduğu bildirilmiştir. Türkiye lenfoma verileri Tablo-3’te verilmiştir.

1.3. Non-Hodgkin lenfomanın etyolojisi

Genel olarak bakıldığında çeşitli enfeksiyonlar, kronik enflamasyon, immün yetersizlik ve/veya otoimmün hastalık durumları, kromozomal anomaliler ve çevresel etmenlerin lenfoma gelişmesinde etken olduğuna yönelik bulgular mevcuttur (5) (Tablo-4).

Tablo-3: Türkiye Lenfoma Verileri (21).

Lenfoma Alt Tipi	%
Diffüz büyük B hücreli	30,1
KLL/SLL	10,4
Foliküler	5,6
Mantle hücreli	3,2
Burkitt	3,1
Plazma hücreli neoplaziler	3,0
MALT lenfoma	2,9
Anaplastik büyük hücreli	2,9
T lenfoblastik lenfoma	2,3
Mikozis fungoides	1,2
Hodgkin lenfoma	20,9

KLL: kronik lenfositik lösemi **MALT:** mukoza ile ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lymphoid tissue) **SLL:** küçük lenfositik lenfoma

Tablo-4: Etyolojik Sebepler

Kromozomal translokasyonlar
Genetik faktörler
Doğumsal veya edinsel immün yetersizlik sendromları
Otoimmün hastalıklar (Çölyak, kollajen vasküler hastalıklar v.b)
Kimyasal madde maruziyeti(benzen, fenoksiherbisid, pestisid v.b)
Kemoterapi ve radyoterapi öyküsü
İlaçlar (fenitoin, digoksin v.b)
Ailede kanser/lenfoma öyküsü
Enfeksiyöz etkenler
Mesleksi maruziyet (halı/kilim dokumacılık, boyacılık, dericilik)
Obezite
İleri Yaş
Erkek cinsiyet

1.3.1. İmmün modülasyon

Konjenital veya edinilmiş immün supresyon NHL riskini arttıran en güçlü faktördür (24). Onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir mekanizmaları kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Kromozomal translokasyonların varlığı NHL olgularının %90'ında gösterilmiştir. Moleküler düzeyde, eşlik eden kromozomal delesyonlar ve mutasyonlar olsun veya olmasın, bu translokasyonlar onkogen aktivasyonunu veya tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunu hızlandırmaktadır (5). Yakın akrabalarda NHL ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların varlığının NHL gelişme riskinde 1,7- 3,5 kat risk artışına sebep olduğu bulunmuştur (25). Bu durumun, genetik yatkınlıkla veya benzer çevresel etkenlere maruziyet ile ilişkili olup olmadığı arasındaki ayrım net değildir.

Doğumsal bağışıklık sistemi yetmezlikleri, ataksi telenjektazi, Wiskott-Aldrich sendromu, subakut kombine bağışıklık sistemi yetmezliği ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendromlar artmış agresif lenfoma gelişme riski ile ilişkilidir (26). Bu hastalarda sıklıkla Ebsteinn Barr Virüs (EBV) varlığı saptanmıştır. Birincil bağışıklık sistemi yetmezliği sendromlarının görülme sıklığı ise nadirdir. Kalıtsal faktörler NHL insidansındaki artışı açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Sjögren sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus gibi otoimmün hastalıklarda ve çölyak hastalığında NHL görülme sıklığı artmıştır. Bu artış; kullanılan bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerden çok, otoimmün süreçlerde mevcut olan yangısal durumun ve bozulmuş T hücre fonksiyonlarının neden olduğu lenfoma gelişme riskinde artış ile açıklanmaktadır (27-29). Organ nakli yapılan hastalarda immün sistemi baskılayan tedavilere bağlı olarak NHL gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum immün sistemi baskılayan tedavinin dozu, süresi ve tipi ile ilişkili bulunmuştur (30,31). Nakil hastalarında NHL gelişmesinde, birincil EBV enfeksiyonu da güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (acquired immunodeficiency syndrome-AIDS) hastalarının %4'ü ilk olarak NHL ile tanı alırlar. İnsan immün yetmezlik virüsüne (human immunodeficiency virus- HIV) bağlı NHL risk artışının, CD4

sayısındaki azalma ile ilişkili olması; viral antijenik uyarı varlığında uzamış bağışıklık sistemi baskılanmasının ve B hücre çoğalmasının lenfoma gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir (32,33).

1.3.2. Virüsler ve bakteriyel enfeksiyonlar

Gelişmiş ülkelerde nüfusun %90'ı, gelişmemiş ülkelerde %99'u EBV ile enfektir. Birincil enfeksiyon sıklıkla sessiz seyreder ve virus B hücrelerinin sitoplazmasında plazmid olarak kalır. Burkitt lenfomanın endemik olduğu Afrika'da ve Yeni Gine'de EBV genomu, tümör dokusunda gösterilmiştir. Ancak endemik olmadığı bölgelerde Burkitt lenfoma hastalarının sadece %20'sinde EBV genomu gösterilmiştir. İmmün sistemi sağlam bireylerde EBV ilişkili lenfosit hücre çoğalması; sitotoksik T hücreleri, antikor aracılı hücresel bağışıklık, NK aktivitesi ve endojen interferon ile engellenir. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde ise bu fonksiyonlar bozulmuştur ve EBV ile enfekte B hücreleri çoğalırlar. EBV ile enfekte B hücrelerinin yüksek mitotik hızları, mutasyon olasılığını arttırmaktadır. Bağışıklık sistemi sağlam bireylerde EBV enfeksiyonu engellenememekte ancak B hücrelerinden malign klonlar gelişmesi engellenmektedir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlarda ise EBV ile enfekte lenfositler lenfoma gelişiminde rol oynamaktadır (5).

Helicobacter pylori, kronik gastrit ve peptik ülser gelişiminde rolü olduğu bilinen bir patojendir. *H. pylori*'ye karşı antikor pozitifliği, mide lenfoması gelişiminde 6 kat risk artışına neden olur (34). *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile lenfoproliferatif hastalığın gerilediği bildirilmiştir (35). Bu durum, *H. pylori* enfeksiyonunun neden olduğu kronik antijenik uyarının ve inflamasyonun, lenfoma gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir.

İnsan T hücreli lenfotropik virüs (Human T Cell Lymphotropic Virus-HTLV) yavaş ve ilerleyici enfeksiyona neden olmakta ve bağışıklık sisteminin baskılanmasına yol açmaktadır. Tekrarlayan virüs replikasyonu, enfekte yardımcı T hücrelerinin poliklonal çoğalmasına neden olmaktadır. Sağlıklı bireylerde, viral proteinlere karşı gelişen bağışıklık bu hücrelerin çoğalmasını önler; ancak bazen enfekte bir hücre çoğalmaya devam eder ve bu hücreler lenfomaya ilerler. HTLV'nin endemik olduğu Japonya'da ve Karayipler'de,

Erişkin T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma, tüm lenfoid malignitelerin %50'sini oluşturur (36).

İnsan herpes virüsü 8 (human herpes virus 8-HHV 8) özellikle Kaposi sarkomu ile ilişkilidir. Primer efüzyon lenfoması sıklıkla HIV hastalarında görülür. Bu lenfoma alt tipinde, olguların çoğunda HHV8 saptanmıştır (5).

Hepatit C virüsü (HCV) mononükleer hücrelerde replike olabilen lenfotrofik bir virüstür. Lenfoma hastalarında HCV prevalansı %13'tür (37,38). HCV E2 proteininin kronik antijenik uyarısının, poliklonal B hücre çoğalmasına yol açarak lenfoma gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Lyme hastalığı etkeni olarak bilinen B. burgdorferi primer kutanöz B hücreli lenfomalı hastaların %35'inde pozitif bulunmuştur (39). Ayrıca çalışmalar C. psittaci ile oküler adneksiyal marjinal zon lenfomanın ilişkili olduğunu göstermiştir (40). Herpes zoster de Hodgkin lenfoma ve NHL ile ilişkili bulunmuştur (41-43). Enfeksiyöz etkenler ve ilişkili oldukları lenfoma türleri Tablo-5'te gösterilmiştir.

1.3.3. Diğer faktörler

NHL etiolojisinde ilaçlar, toksik ve kimyasal faktörler de önemli yer kaplamakta olup özellikle organ transplantasyonu sonrası kullanılan immün supresif ajanlar, metotreksat, TNF (tümör nekrozis faktör) alfa inhibitörleri lenfoma patogenezinde yer almaktadır (45-47). Ayrıca analjezikler, antibiyotikler, trankilizanlar, dijital preparatları, steroidler patogeneizde etkili olmaktadır (48-50). Organik çözücüler de (trikloretilen, benzen vb.) etyolojide rol oynamaktadır (51). UV (ultraviyole) radyasyon, saç boyaları ve beslenme faktörleri ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Obezite, hareketsiz yaşam tarzı, iyonize radyasyon, alkol, sigara riski arttıran diğer faktörlerdir (52-61).

Tablo-5: Enfeksiyöz etkenler ve ilişkili oldukları lenfoma türleri (44).

EBV	Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, primer beyin lenfoması, posttransplant lenfoma, ektranodal NK/T hücreli lenfoma
HTLV-1	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoması
HIV	DBBHL, Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, plazmablastik lenfoma
HCV	Lenfoplazmositik lenfoma
H. pylori	Gastrik MALT lenfoma
Chlamidia	Oküler adneksal MALT lenfoma
psittaci, C.trachomatis, C.pneumoniae	
HHV-8	Primer efüzyon lenfoması, multisentrik Castleman hastalığı
Campylobacter jejuni	İntestinal MALT lenfoma

DBBHL: Difüz büyük B hücreli lenfoma, **EBV:** Epstein Barr virüsü; **HCV:** Hepatit C virüsü; **HHV:** İnsan herpes virüsü (Human herpes virus); **HIV:** İnsan immün yetersizlik virüsü (Human immunodeficiency virus); **HTLV:** İnsan T lenfoma / lösemi virüsü (human T lymphoma/leukemia virus); **KLL:** Kronik lenfositik lösemi; **MALT:** Mukoza ile ilişkili lenfoid doku (mucosa associated lymphoid tissue); **MSS:** Merkezi sinir sistemi; **NK:** Doğal öldürücü hücre (natural killer cell); **SLL:** Küçük lenfositik lenfoma

1.4. Non-Hodgkin lenfomada tanı

Günümüzde lenfoma gelişimi açısından yüksek risk altındaki bireyleri saptayabilmek için önerilen bir yöntem mevcut değildir. Olgular, hastalıkla ilişkili belirtiler veya lenfadenopati ortaya çıktıktan sonra tanı alabilmektedir. Gelişen görüntüleme tekniklerine karşın başarılı bir tedavi için biyopsi ile histopatolojik değerlendirme şarttır. Eksizyonel tanısal biyopsi önerilir. İntraabdominal retroperitoneal alanı tutan hastalıklarda ise laparoskopik biyopsi alınması önerilir (62). NHL tanısı alan olgularda ilk değerlendirme

öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile kemik iliği biyopsisini içermelidir (63). Fizik muayene ile ulaşılamayacak vücut bölgelerindeki lenf nodlarının değerlendirilebilmesi amacıyla toraks, abdomen ve pelvis mutlaka görüntülenmelidir.

1.5. Non-Hodgkin lenfomada görüntüleme modaliteleri

Uygun tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için hastalığın anatomik yayılımının doğru belirlenmesi şarttır. Evrelemede, tedaviye yanıt değerlendirmesinde ve hastalık takibinde görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

1.5.1. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri

Lenfoma değerlendirmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi BT (bilgisayarlı tomografi)'dir. İyonizan radyasyon maruziyeti ve iyotlu kontrast madde kullanımı gibi dezavantajları yanında yüksek kalitede uzaysal rezolusyon, kolay ulaşılabilirliği, hızlı imaj elde edilebilirliği, akciğer parankimini çok iyi değerlendirmesi ve nispeten ucuz olması gibi faktörler nedeni ile daha sık tercih edilmektedir (64,65). Özellikle boyun lenf nodlarının değerlendirilmesinde MR(manyetik rezonans)'ın BT'ye üstünlüğü olsa da torakal ve abdominal lenf nodlarında solunum artefaktı sorun oluşturabilmektedir (66). Ultrasonografinin yeri kısıtlı olmakla birlikte çoğunlukla aksiller, servikal ve inguinal alanlar gibi yüzeysel bölgelerin değerlendirilmesi ve biyopsi klavuzluğu amacıyla kullanılır.

BT ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kitlenin boyutu esas alınır, ancak boyut küçülse de rezidüel hastalık devam edebilir (67,68). Bu nedenle BT rezidüel hastalığı fibrozisten net ayırt edemez. MR'ın rezidüel hastalığı fibrozisten ayırt etme potansiyeli mevcuttur, çünkü fibrozis, malign doku ve normal doku için farklı sinyal intensiteleri vardır. Örnek vermek gerekirse T2 imajlarda aktif tümör yüksek sinyal yoğunluğu ile ilişkilidir, oysa fibrozis düşük sinyal yoğunluğu göstermektedir (69,70). MR'ın malign doku ile fibrozis arasında sinyal farklılıkları göstermesi BT'ye üstünlük sağlasa da yine de tam olarak güvenilir değildir.

1.5.2. Nükleer Tıp görüntüleme modaliteleri

1.5.2.1 Galyum-67 sintigrafisi

Galyum-67 enflamatuar ve malign dokulara yüksek afinitesi nedeniyle uzun yıllardır hem enfeksiyon/enflamasyon hem de tümör sintigrafisinde yaygın olarak kullanılan bir radyofarmasötiktir. Ga-67 sitrat formunda dolaşıma katıldıktan sonra bir demir iyon analogu gibi davranır ve transferrin başta olmak üzere demir bağlayan proteinlere bağlanarak dokulara taşınır. Tümörde birikim mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte tümör ilişkili transferrin reseptörleri, galyum-transferrin kompleksinin anaerobik tümör metabolizması sonunda oluşan düşük pH ortamında ayrılması, artmış tümör perfüzyonu ve artmış vasküler geçirgenlik gibi faktörler sonucunda metabolik aktivitesi yüksek dokularda hücre içindeki lizozomlarda tutulduğu düşünülmektedir (71).

Ga-67 sintigrafisinin en yaygın kullanıldığı maligniteler lenfomalardır. Ga-67 sintigrafisinin duyarlılığı düşük dereceli lenfomalarda düşük iken (%41-56), HL (Hodgkin Lenfoma) ve yüksek dereceli NHL'larda yüksektir (%85-95) (72-76). Sintigrafinin uzun sürede tamamlanabilmesi (48-72 sa), sintigrafik uzaysal rezolüsyonun düşük olması, maruz kalınan radyasyon dozunun kısmi yüksek oluşu (44 mSV) önemli dezavantajlarıdır (77). Ga-67'nin tümör lokalizasyonuna göre lenfoma evrelemesinde duyarlılığı farklılık göstermektedir; göğüs lezyonları için %96, periferik lezyonlar için %83, abdominal lezyonlar için %60'tır (78,79). Değerlendirme yaparken teknik detaylara önem vermek ve sonuçları BT ile ilişkilendirmek yalancı pozitiflik ve negatiflikleri asgari düzeye indirmek açısından zorunludur. Düşük dereceli lenfomalarda ve abdominal lezyonlarda düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle evrelemeden çok tedaviye yanıtı öngörmede kullanılmaktadır. Günümüzde Ga-67 sintigrafisinin kullanımı azalmış olup, ancak PET görüntülemenin olmadığı merkezlerde kullanılmaktadır.

1.5.2.2 FDG-PET

PET, değişik radyofarmasötikler aracılığıyla farklı fizyolojik işlevleri (örneğin glukoz metabolizması, aminoasit metabolizması, DNA sentezi) izleyebilen ve 3 boyutlu görüntüleme yapabilen non-invaziv bir sintigrafik

görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemeye en yaygın kullanılan radyofarmasötik, F-18 ile işaretli deoksiglukoz (FDG)'dur. Malign hücrelerde hipoksi sonucu glikolizin, glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle GLUT-1) ve heksokinaz miktarının artmasına bağlı olarak FDG tutulumu da artar. Glukoz taşıyıcı proteinler aracılığıyla hücre içine giren FDG, tıpkı d-glukoz gibi heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfat'a fosforile olur. Ancak bundan sonra FDG-6-fosfat, glukoz-6-fosfat izomeraz için substrat olmadığından daha fazla metabolize olamaz ve malign hücrelerde glukoz-6-fosfat düşük düzeyde olduğundan defosforilize edilemediği için tümör dokusunda birikerek görüntülemeye izin verir (80). Günümüzde FDG-PET görüntüleme lenfomaların evrelendirilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, yeniden evrelendirilmesi, malign transformasyonun belirlenmesi ve tedavi sonrası izlemde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Güncel PET kameralarda sistem içerisine multidedektör spiral BT gantrisi ilave edilerek "kombine (hibrid) PET/BT tarayıcı" teknolojisi geliştirilmiştir. Bu sayede hem PET görüntüleme süresi kısaltılmış hem de PET ile aynı anda elde edilen BT görüntüleri üst üste çakıştırılarak (füzyon) lezyonların daha etkin lokalizasyonu mümkün olmuştur. Kombine PET/BT ile her iki yöntemin tek başına sağladığı özgüllük ve duyarlılıktan daha fazlası elde edilmektedir (81-85). PET/BT'nin BT kısmı artefakt oluşumunu ve hastanın aldığı radyasyon dozunu azaltmak amacıyla genellikle intravenöz kontrast uygulanmadan düşük doz x-ışın tüp akımında (40-80mAs) gerçekleştirilir. Düşük doz BT kullanılarak yapılan PET/BT'nin özgüllük ve duyarlılığının, tek başına yüksek doz BT (300 mAs)'den daha fazla olduğu bir araştırmada tespit edilmiştir (86). Buna rağmen intravenöz kontrast madde kullanıldığında daha fazla ekstranodal tutulum tespit edildiği ve özellikle dalak ve karaciğerde daha net değerlendirmeye imkan sağladığını gösteren araştırmalar da mevcuttur (87,88). Ancak bütün bunlara rağmen her iki yöntem arasında anlamlı farklılık olmadığı, FDG tutan lenfomaların evrelendirilmesinde intravenöz kontrastsız düşük doz BT kullanılan PET/BT'nin rutinde yeterli olacağı ve bu sayede özellikle çocuk ve genç erişkinlerde radyasyon dozunun kısmen azaltılmış olacağı görüşü

benimsenmektedir (88). PET imajlarının yorumlanması genellikle görsel değerlendirmelere dayanmakta olup pozitif PET bulgusu, normal fizyoloji veya anatomi ile uyumlu olmayan bir lokalizasyondaki fokal veya diffüz FDG tutulumu olarak tanımlanmaktadır (80).

Maksimum standart uptake değeri (SUVmax), istenilen alandaki maksimum FDG konsantrasyonunun tüm vücuttaki ortalama FDG konsantrasyonuna oranıdır. Bu parametre FDG tutulumunun yarı nicel ölçümü olup PET yorumlanmasında önem taşımaktadır. Bunun yanı sıra SUV parametresinin 1 cm'den küçük lezyonlarda, nekrotik komponenti olan lezyonlarda, yüksek insülin veya glikoz düzeyi olan hastalarda yanıltıcı olabilme riski vardır (80).

$$\text{SUVmax} = \frac{\text{İstenilen alandaki ortalama FDG aktivitesi (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen FDG dozu (mCi)/ vücut ağırlığı (kg)}}$$

PET'in duyarlılığının ve uzaysal rezolüsyonunun konvansiyonel sintigrafiden üstünlüğü nedeni ile FDG-PET, Ga sintigrafisine göre daha çok tercih edilen metabolik görüntüleme yöntemidir (3). Ayrıca FDG-PET görüntülemenin hem sonuca ulaşma süresi kısadır hem de neden olduğu radyasyon dozu daha düşüktür.

Başlangıç evrelemesi için yakın zamana dek en çok tercih edilen görüntüleme BT iken günümüzde PET/BT'nin özellikle agresif seyirli lenfomalarda tutulum alanlarını BT'den daha etkin olarak gösterebildiği görülmüştür. Bu sebeple birçok merkezde tanı anındaki evrelemede PET/BT tercih edilir hale gelmiştir (89). Lenfoma evrelemesinde PET kullanmanın progresyonsuz sağ kalımı arttırdığına yönelik veriler olsa bile toplam sağ kalımı arttırdığına dair kanıta dayalı yeterli veri bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda PET/BT görüntülemenin lenfoma tutulumunu göstermede BT'ye ve diğer konvansiyonel görüntülemere göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (90-93). Evrelemenin doğru yapılması prognostik açıdan önemli olduğu için PET/BT kullanımı ile erken ve ileri evre hastalıkta

daha başarılı sonuçlar alınabileceği düşünülebilir. Günümüzde Hodgkin lenfoma ve agresif seyirli NHL'larda PET/BT görüntüleme başlangıç evreleme için standart görüntüleme yöntemi olmuştur. Yavaş seyred lenfomalarda PET/BT'nin tanısal değeri ve duyarlılığı azdır (94). PET/BT kullanım endikasyonları Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Kılavuzlar önderliğinde lenfomada PET/BT kullanım endikasyonları (94).

Hodgkin lenfoma ve agresif Hodgkin dışı lenfomada tanı anında evreleme amaçlı

Radyoterapi ile tedavi öngörülen erken evre Foliküler lenfoma evrelemede

Hodgkin lenfoma ve agresif NHL'da 2 kür kemoterapi sonrası ara değerlendirilmede

Tanı anında PET'de pozitif bulguları olan hastada tedavi sonunda yanıt değerlendirme amaçlı

Daha önce FDG tutulumu gösteren lenfoma tanılı olgularda nüks hastalığın gösterilmesi için

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık şüphesinde tanı amacıyla

Kök hücre nakli öncesinde remisyon kontrolü için

Düşük dereceli lenfomadan yüksek dereceli lenfomaya transformasyon şüphesi varlığında tanı amacıyla

PET: Pozitron emisyon tomografisi, **FDG:** Fluorodeoksiglukoz

Agresif ve indolent lenfomaların FDG tutulumunda farklılıklar izlenmekte olup, standart uptake değerinin 13'den büyük olması %90 oranında agresif lenfomayı; 6'dan küçük olması genellikle bir indolent lenfoma tutulumunu destekler niteliktedir. İndolent bir lenfoma alt tipinden agresif lenfomaya transformasyona dair klinik şüphe duyulduğunda PET klinik şüpheyi desteklemekle birlikte histopatolojiyi belirleyebilmek için en uygun biyopsi lokalizasyonunun (SUV'un en yüksek olduğu bölgenin) seçilmesine yardımcı olmaktadır. Transformasyon varlığında SUV değerleri

agresif lenfoma seviyelerinde görülür (95). Lenfomalarda histopatolojik alt tiplere göre PET duyarlılığı Tablo-7’de belirtilmiştir.

Tablo-7: Lenfomalarda histopatolojik subtiplere göre PET duyarlılığı (44).

Histoloji	Duyarlılık(%)
Hodgkin lenfoma	100
Diffüz büyük B hücreli	100
Mantle hücreli	100
Foliküler lenfoma	98
Marjinal zon lenfoma	67
Küçük lenfositik lenfoma	50
Periferik T hücreli lenfoma	40

1.6. Evreleme

Evreleme daha önce de belirtildiği gibi NHL’larda ve Hodgkin lenfoma tedavi ve izleminde oldukça önemli bir işlemdir. Günümüzde bilgisayarlı tomografi, PET gibi görüntüleme yöntemleri ile kemik iliği biyopsisi ve gerekirse tutulu organ biyopsileri ile kısa sürede evreleme işlemi gerçekleştirilebilmektedir. Hodgkin ve NHL evrelemesi günümüzde hala 1971 yılında tanımlanan Ann Arbor evreleme ölçütleri ile yapılmaktadır (96,97) (Tablo-8). Bu evreleme sistemi tutulum yeri ve sayısı ile sistemik belirtilerin olup olmamasına göre hastalığın yaygınlık derecesini erken evre (evre I-II) ve ileri evre (evre III-IV) şeklinde belirler. B semptomları olan ileri evrede, büyük lenfoid kütle (bulky hastalık) ile başvuran ve ektranodal tutulum gösteren olgularda sağ kalım oranlarının diğerlerine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Nodal (lenfatik) bölgeler lenf bezleri, Waldeyer halkası, timus ve dalaktan oluşur. Ektranodal (ekstralenfatik, E) bölgeler ise kemik, kemik iliği, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem, deri, akciğerler, üreme organları, karaciğer, böbrekler, oküler adneks, uterus v.b. organlar olarak belirlenmiştir. Mediastinal bulky hastalık (X) kitlenin en uzun çapının toraks çapına bölünmesi ile elde edilen oranın 1/3’den büyük olması ya da kitlenin

10 cm'den büyük olması olarak tanımlanmıştır. Otuz sekiz derece ve üzeri ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı (son altı ay içinde vücut kütlelerinin %10'undan fazlasının kaybedilmesi) sistemik hastalığa işaret eder ve B semptomları olarak tanımlanır (44).

Tablo-8: Ann Arbor Evreleme ölçütleri

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenf düğümü bölgesi veya tek bir ektranodal organ tutulumu(IE)
II	Diyaframın bir tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu, ektranodal organ ve bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu(IIIE)
III	Diyaframın her iki tarafında lenf düğümü bölgesi tutulumu ve bunlara eşlik edebilen ektranodal organ (IIIIE) ya da dalak (IIIS) ya da her ikisinin tutulumu (IIIIE)
IV	Bir ya da daha fazla uzak ektranodal organın diffüz veya yaygın tutulumu

A; sistemik belirti yok, B; sistemik belirti var, E; ektranodal tutulum, S;dalak tutulumu, X; bulky hastalık

B semptomları: $\geq 38^{\circ}$ ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı

1.6.1 Lenf nodu bölgeleri

➤ **Diyafragma üzerinde:** Waldeyer halkası, her iki taraf servikal bölgeler (servikal, internal jugular, oksipital, submental, submandibular, supraklaviküler ve preauriküler lenf nodları), sağ ve sol infraklaviküler, aksiler, pektoral, mediastinal, sağ ve sol hiler lenf nodları, epitroklear, brakial lenf nodları ve timus oluşturmaktadır.

➤ **Diyafragma altında:** paraaortik lenf nodları, mezenterik, sağ ve sol iliak lenf nodları, sağ ve sol inguinofemoral, sağ ve sol popliteal lenf nodları ile dalak yer almaktadır (44).

1.6.2 Prognostik Değerlendirme

Hodgkin dışı lenfomada yüksek ve düşük riskli hasta gruplarının önceden tanımlanması tedavi yanıtı ve sağ kalım açısından büyük önem taşımaktadır. Hastalık yaygınlığının evrenmesinin ya da histopatolojik alt tiplere ile yalnız başına prognozun değerlendirilemeyeceği yıllar içinde anlaşılarak yeni arayışlar yapılmıştır. Birçok klinik ve laboratuvar çalışmalar sonrasında prognoza etkisi olduğu kanıtlanan birçok etken söz konusu olup gün geçtikçe bu etkenlere yenileri eklenmektedir (Tablo-9) (44).

Tablo-9: Non Hodgkin lenfomada prognostik önemi olan etkenler.

Klinik zellikler	Biyolojik zellikler	Biyokimyasal zellikler
Yaş	Histolojik alt tip	Serum LDH düzeyi
Klinik evre	Hücre tipi (T/B hücre, NK hücre)	Beta-2 mikroglobülin düzeyi
Performans durumu, eşlik eden hastalık varlığı	Hücre kökeni (germinal merkez/dışı)	IL-2 reseptör düzeyi
B semptomları	Ki-67 oğalma indeksi	TNF-alfa düzeyi
Tümör boyutu	Tümör infiltrasyonuna T hücre yanıtı	Hemogloblin düzeyi
Ekstranodal tutulum	Karyotip	Albumin düzeyi
Kemik iliği tutulumu	Genotip	CRP düzeyi
Tam remisyona dek geçen kr sayısı		
Nkse kadar geçen süre		

Uygulama kolaylığı amacıyla muayene bulguları ve rutin tetkikler ile elde edilen verilerden oluşan prognostik indeksler geliştirilmiştir. Bu amaçla ilk olarak 1993 yılında agresif lenfomalarda kullanılmak üzere geliştirilen "Uluslararası Prognostik İndeks"tir (International prognostic index, IPI) (Tablo-11). IPI günümüzde hala en yaygın kullanılan prognostik skorum sistemidir. Bu indekste hastanın yaşı, hastalığın evresi, tutulan ekstranodal

bölge sayısı, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kriterlerine göre belirlenen performans durumu (Tablo-10) ve serum LDH düzeyi bulunmaktadır. Bu parametrelerden her biri için bir puan verilerek kötü prognostik faktör sayısı tespit edilir. Bu faktör sayısı arttıkça beş yıllık sağ kalım oranları ve tedaviye tam remisyon oranları düşmektedir(44).

Tablo-10: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu

0= Kısıtlamasız normal aktivite
1=Ayaktan gündelik işlerini yapıyor ancak ağır fiziksel aktiviteler sınırlı
2=Ayakta geçirmesi gereken sürenin %50'sinden azında yatağa bağımlı
3=Ayakta geçirmesi gereken sürenin % 50'sinden fazlasında yatak-sandalyeye bağımlı
4=Yatağa bağımlı, yardımsız hiçbir işi yapamıyor

Tablo-11: Agresif Lenfomalar için uluslararası prognostik indeks (IPI)

Yaş	>60
Ann-Arbor Evresi	İleri evre(evre 3-4)
Performans Durumu	ECOG 2-4
Ekstranodal tutulum	2 ve daha fazla alan
Serum LDH düzeyi	>normal

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Hasta Seçimi

Retrospektif özellikteki bu çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Non-Hodgkin Lenfoma histopatolojik tanısı ile refere edilmiş, evreleme amaçlı FDG PET/BT görüntülemesi yapılmış 31'i kadın, 51'i erkek 82 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 53, yaş aralığı ise 4-82 arasında idi. Hastaların nodüler ve/veya ekstranodüler lezyonlarından elde edilen histopatolojik veriler PET/BT görüntülerinden elde edilen SUVmax değerleri ile ve tanı anındaki serum LDH (laktat dehidrogenaz) değerleri ve Ki67 proliferasyon indeksleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 3 Kasım 2015 ve 2015-19/37 sayılı onayı alınmıştır.

2. PET/BT Görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın PET/BT görüntülemeleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Biograph 6 LSO FDG PET/BT tarayıcı (Siemens, Almanya) ile gerçekleştirildi ve tüm hastalara rutin PET/BT görüntüleme protokolü uygulandı. Bu protokole göre görüntüleme öncesi son iki günde hastaların aşırı fizik egzersizden kaçınmaları ve soğuğa maruz kalmamaları önerildi. En az altı saatlik açlık sonrası tüm hastaların serum glukoz ölçümleri yapıldı ve serum glukoz düzeyi 180'nin üzerinde bulunan hastaların PET/BT görüntülemesi kan şekeri regülasyonu amacıyla ertelendi. FDG dozu 0,15 mCi/kg olacak şekilde intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 50-70 dakika boyunca dinlendirildi. Hastalara herhangi bir medikasyon, intravenöz ya da oral kontrast madde uygulanmadı. BT görüntüleme, 6 kesitli, çok detektörlü spiral tarayıcıda, 130 kV, 40-110 mAs (bu değer üretici firmanın kullandığı yazılım tarafından çekim yapılan hasta ve incelenen bölgeye göre otomatik olarak belirlenmektedir), pitch 6 değerlerinde gerçekleştirildi. BT görüntülemesinin hemen ardından her yatak pozisyonunda 3 dakika olmak üzere, kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut kesimini içine alan 3

boyutlu PET görüntüleme yapıldı. Elde edilen PET verileri iteratif rekonstrüksiyon yöntemi ile işlenerek atenüasyon düzeltmesi yapılmamış ve BT'ye dayalı atenüasyon düzeltmesi yapılmış PET görüntülerine dönüştürüldü.

Bütün hastaların PET/BT görüntüleri en az bir nükleer tıp uzmanı ve bir kıdemli nükleer tıp asistanı tarafından rutin değerlendirme prosedürü çerçevesinde raporlandı. Bu prosedür kapsamında, atenüasyon düzeltmesi yapılmış ve yapılmamış multiplanar PET, BT ve PET/BT füzyon kesitleri, maksimum yoğunluk izdüşümü (maximum intensity projection=MIP) PET görüntüleri, bilgisayar yazılım programı kullanılarak (esoft Workstation, SyngoMI, Siemens) LCD monitör üzerinde incelendi. Değerlendirmede, görüntüleme öncesinde hasta dosyası ve hasta ile doğrudan görüşme yoluyla elde edilen klinik öykü, mevcut yakınmalar, konvansiyonel görüntüleme bulguları, biyopsi sonuçları ve geçirilmiş operasyon bilgileri göz önünde bulunduruldu. PET/BT'de saptanan lezyonlar öncelikle görsel olarak değerlendirildi. Lezyonların FDG tutulum yoğunluğu yarı-niceliksel SUVmax yöntemi ile hesaplandı.

3. Histopatolojik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 82 hastada tanı ve/veya tedavi amacıyla uygulanan invaziv veya cerrahi işlemler sonucunda elde edilen materyallerin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda veya dış merkezlerde yapılmış histopatolojik incelemelerine ve immünohistopatolojik boyama sonuçlarına Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik hasta takip sisteminden ulaşıldı. PET/BT bulguları, histopatolojik verilerle karşılaştırıldı.

4. Demografik, Klinik ve Radyolojik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 82 hastada demografik, klinik ve radyolojik veriler görüntüleme öncesi oluşturulan hasta anamnez dosyasından ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik hasta takip sisteminden elde edildi.

5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (SPSS-17, for Windows vista) paket programı kullanıldı. Kategorisel değişkenler arasındaki ilişkinin analizinde “Ki-kare” testleri (Pearson veya gerektiğinde “Fisher Exact testi”) kullanılmış olup, “p” değerinin 0,05' ten küçük değerlerinde ilişki veya farklılık istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir. Sürekli değişkenler için ikili grup karşılaştırmalarında “t-testi” veya parametrik olmayan alternatif “Mann-Whitney U testi” uygulanmıştır. İkili ilişkinin belirlenmesinde varsayımların sağlanıp, sağlanmamasına göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Verilerin analizinde sonuçlar %95'lik güven aralığında, istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. NHL hastalarının klinik özelliklerin Ki-67 proliferasyon indeksine göre değerlendirilmesinde yaş, cinsiyet, agresiflik oranı için istatistik anlamlılık analizi yapılmıştır. SUVmaks, Ki-67 ve serum LDH verilerinin NHL tumor tiplerine göre istatistiksel farklılığı araştırılmıştır. Tüm veriler median, ortalama, standart sapma ve p değerleri ile verilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubuna, Ocak 2012 ile Ekim 2015 tarihleri arasında Non-Hodgkin Lenfoma histopatolojik tanısı elde edilmiş ve evreleme amacı ile PET/BT görüntülemesi yapılmış 31'i kadın (%37,8), 51'i erkek (%62,2) toplam 82 hasta dahil edildi. Hastaların histopatolojik verileri değerlendirildiğinde çalışmaya dahil edilebilecek veri sayısına sahip olan 9 alt grup olduğu görüldü. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Marginal Zon Lenfoma, Foliküler Lenfoma, Mantle Hücreli Lenfoma, Burkitt Lenfoma, Periferal T Hücreli, Anaplastik Büyük Hücreli, Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL) ve MALT Lenfoma alt tipine sahip hastalar karşılaştırıldı. En fazla hasta sayısına sahip olan grup 39 hasta ile Diffüz Büyük B hücreli alt tipine, en az hasta sayısına sahip olan grup ise ikişer hasta sayısı ile Anaplastik Büyük Hücreli, Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL) ve MALT Lenfoma alt tipine aitti. Hastaların yaş aralığı 4 ile 82 arasında olup yaş ortalaması $53\pm 18,5$ (4-82) idi (Tablo-12). PET/BT görüntülemelerinde en yüksek FDG tutulumu gösteren ve malign görünüm veren lenf nodu/nodüler lezyonda FDG tutulum derecesi SUVmax olarak kaydedildi.

Hastaların histopatolojik alt tipleri için SUVmax değerleri ortalama, median, en düşük ve en yüksek değer olarak ayrı ayrı karşılaştırıldı. En yüksek ortalama SUVmax değerine sahip histopatolojik subtip ortalama $22,2\pm 10,5$ (Medyan:21,6) değeri ile Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma idi. Bunu ortalama $14,9\pm 15$ (Medyan: 14,9) SUVmaks değeri ile Anaplastik Büyük Hücreli lenfoma izledi. En düşük SUVmaks değeri $4,5\pm 0,1$ (Medyan:4,5) ile Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL)'da gözlemlendi. Tümör subtiplerine göre SUVmaks değerleri Tablo-13'de detaylı olarak gösterildi. Aynı tabloda belirtildiği üzere, hastaların histopatolojik subtiplerinde LDH değerleri kıyaslandığında, subgruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,068$).

Aynı tabloda belirtildiği üzere, hastaların histopatolojik subtipleri ile LDH değerleri kıyaslandığında, subgruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,068$). NHL'li hastaların %42,5'inde LDH seviyeleri yüksek tespit edilirken çapraz tablo ki-kare analizinde SUVmaks medyan değeri olan

13'den yüksek olan 21 NHL hastasında LDH seviyesinin yüksek olduğu tespit edildi ($p: 0,033$). Buna karşın SUVmaks değeri ile LDH arasında anlamlı korelasyona rastlanmadı.

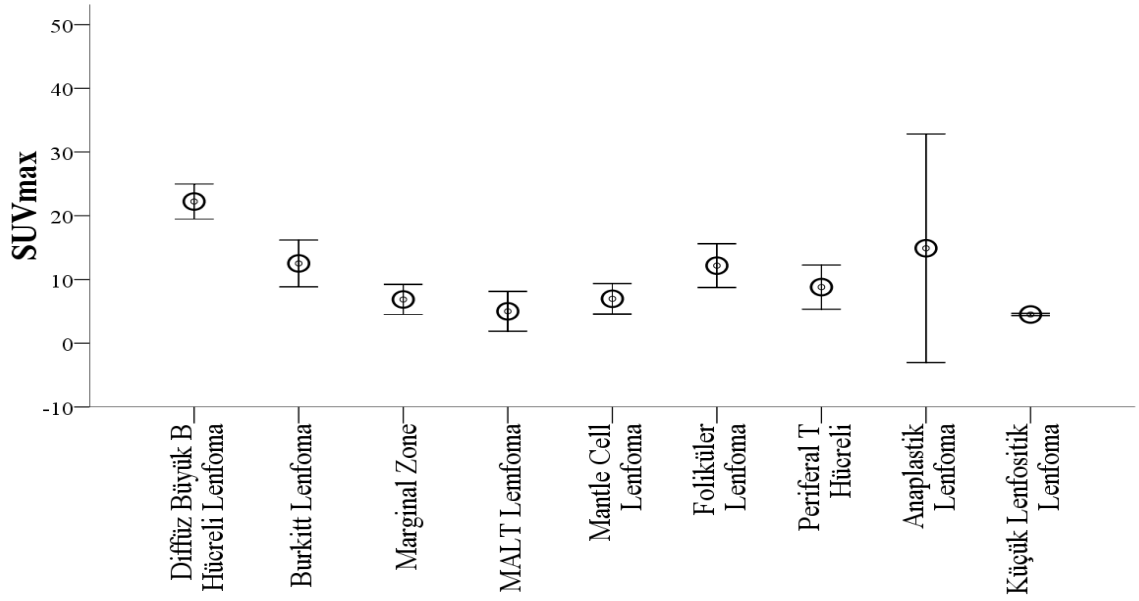
Tablo-12:Hastalara ait tümör subtiplerine göre demografik veriler

Tümör Tiplendirmesi (Subtip)	N (k/e)	f %	Yaş (Min-Maks)
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	39 (17/22)	47,6%	56,3±16,7 (18-82)
Marginal Zon Lenfoma	10 (6/4)	12,2%	58±11,4 (35-75)
Foliküler Lenfoma	9 (5/4)	11%	47,8±10,7 (34-65)
Mantle Hücreli Lenfoma	9 (2/7)	11%	59,8±18,7 (15-77)
Burkitt Lenfoma	6 (-/6)	7,3%	19,2±20,7 (4-51)
Periferel T Hücreli	3 (-/3)	3,7%	47,3±11,6 (35-58)
Anaplastik Büyük Hücreli	2 (-/2)	2,45	41,5±6,4 (37-46)
Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL)	2 (1/1)	2,4%	66,5±19,1 (53-80)
MALT Lenfoma	2 (-/2)	2,4%	62±24 (45-79)
Tüm Tümörler	82 (31/51)	100%	53±18,5 (4-82)

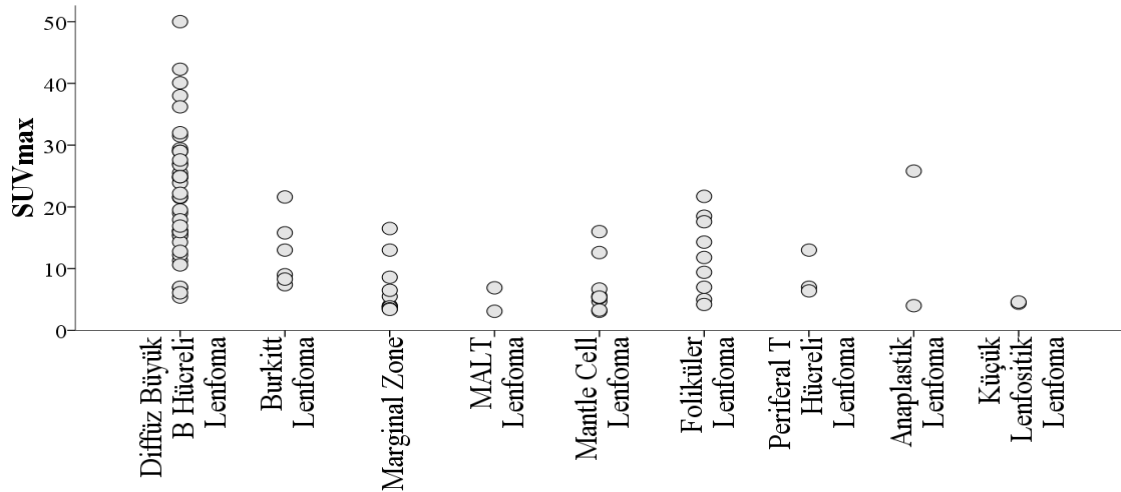
Diffüz Büyük B hücreli lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmax değeri ile Foliküler Lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmax değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p:0,027$). Diffüz Büyük B hücreli lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmax değeri ile Marjinal zon lenfoma ($p:0,000038$) ve Mantle hücreli lenfoma ($p:0,00005$) tanılı hastaların ortalama SUVmax değerleri arasında da istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Diffüz Büyük B hücreli lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmax değeri ile Burkitt lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmax değerleri arasında da istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p:0,026$).

Agresif subtip kabul edilen Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Burkitt Lenfoma, Periferel T Hücreli, Anaplastik Büyük Hücreli ve Mantle Hücreli

Lenfoma ile indolent subtip kabul edilen Marginal Zon Lenfoma, Foliküler Lenfoma, MALT ve Küçük Lenfositik Lenfoma arasında *SUVmaks* değerleri bakımından agresif grubunda anlamlı yükseklik tespit edildi ($p:0,00024$). Histopatolojik olarak subtiplere göre *SUVmaks* verilerinin ortalama değer ve dağılım aralığı Grafik-1'de boks-plot grafikte gösterilmiştir.



Şekil-2: Histopatolojik subtiplere göre *SUVmaks* ortalaması (Ortalama±%95CI)



Şekil-3: Histopatolojik subtiplere göre *SUVmaks* verileri dağılım grafiği

Hastaların klinik özelliklerinin Ki67 proliferasyon indeksi ile ilişkisini değerlendirmede yaş, cinsiyet, agresiflik ve tümör subtipleri incelendi. Yaş parametresini değerlendirmek için hastalara ait yaş medyan değeri olan 53 değeri sınır alındı. Ki67 proliferasyon indeksi ile yaş ($p:0,813$) ve cinsiyet ($p:0,821$) dağılımı arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı. Agresif kabul edilen 39 vakada Ki67 proliferasyon indeksi ile pozitif ilişki tespit edildi ($p:0,000007$). Tümör subtipleri ile Ki67 pozitifliği arasında da benzer şekilde anlamlılık tepsi edildi ($p:0,000001$). Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma ve Burkitt Lenfoma'da anlamlı şekilde Ki67 proliferasyon indeksi yüksekliği mevcuttu (Tablo-13).

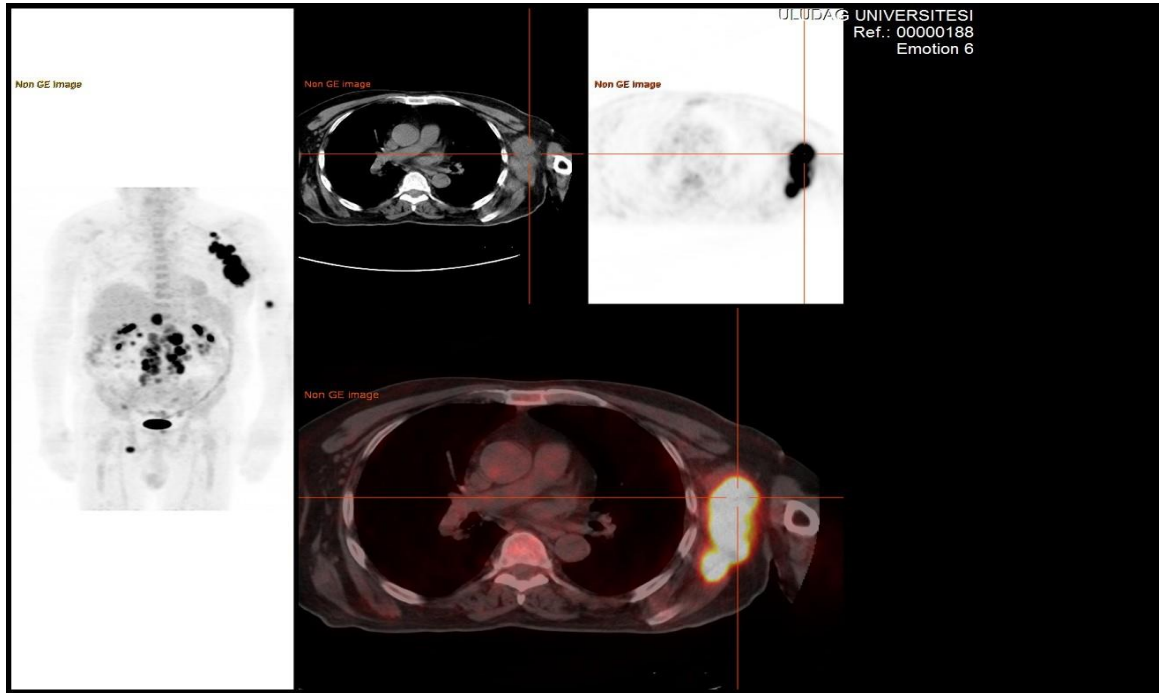
Tablo-14: Klinik özelliklerin Ki-67 ekspresyonuna göre değerlendirilmesi

Klinik Özellikler	Ki67 Pozitifliği		P Değeri
	<50%	>50%	
Yaş (Medyan)			0,813
≤53	17	17	
>53	26	22	
Cinsiyet			0,821
Erkek	26	25	
Kadın	17	14	
Agresiflik Oranı			0,000007
Agresif tip	20	39	
İndolent tip	23	0	
Tümör Subtip			0,000001
Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma	10	29	
Burkitt Lenfoma	0	6	
Marginal Zone Lenfoma	10	0	
MALT Lenfoma	2	0	
Mantle Hücre Lenfoma	8	1	
Foliküler Lenfoma	9	0	
Periferik T Hücreli Lenfoma	1	2	
Anaplastik	1	1	
Küçük Lenfositik Lenfoma	2	0	

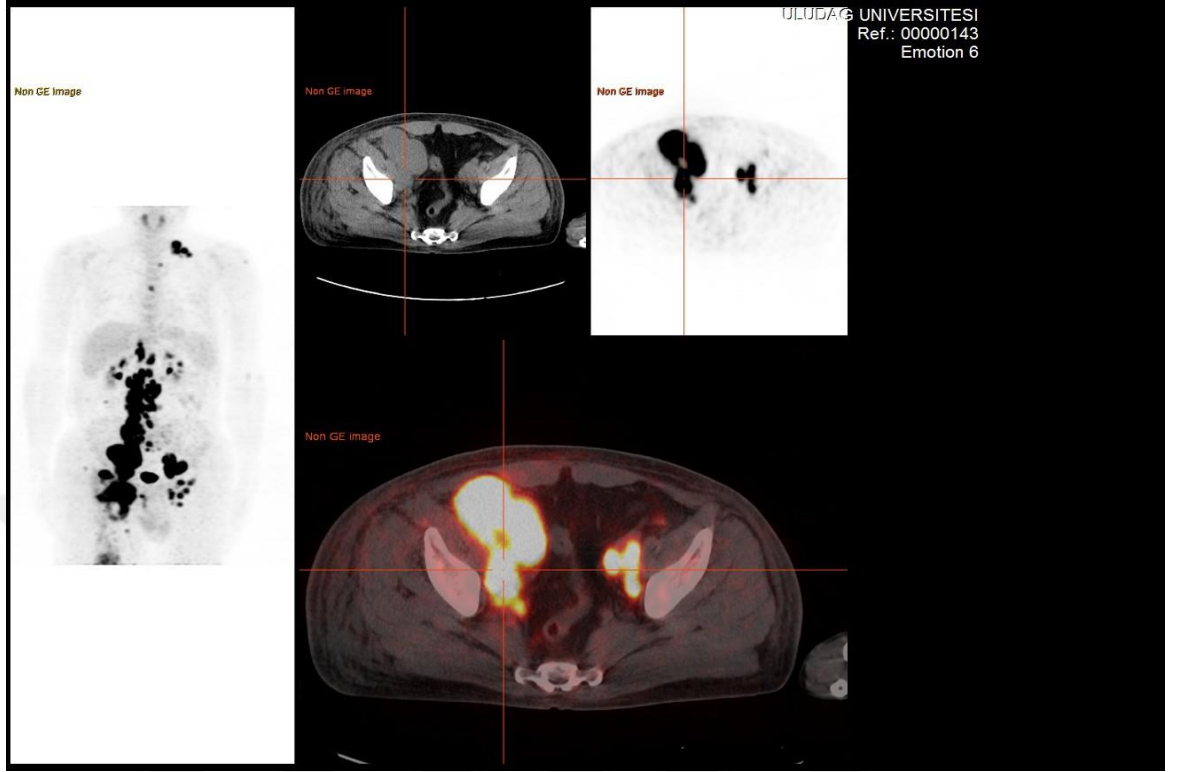
Hastalara ait örnek PET/CT görüntüleri Şekil-4, Şekil-5, Şekil-6, Şekil-7, Şekil-8, Şekil-9, Şekil-10, Şekil-11, Şekil-12'de verilmiştir.

Tablo-13: Hastalara ait tümör subtiplerine göre SUVmaks, Ki67 ve LDH değerleri

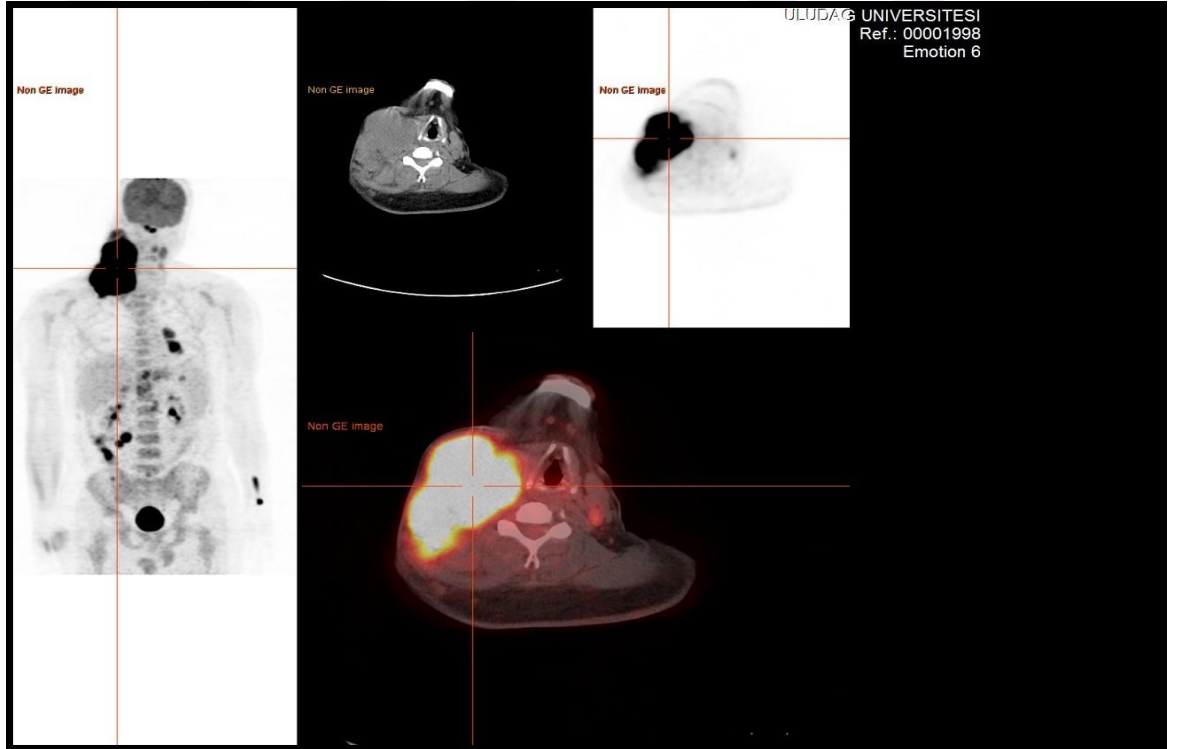
Tumor Tiplendirmesi	SUV (Median; min-maks)	Ki67 (Median; min-maks)	LDH (Min-maks)
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	22,2±10,5 (21,6; 5,4-50)	65,5±22,4 (60; 0-95)	340,6±273 (142-1417)
Marginal Zon Lenfoma	6,9±4,5 (4,8; 3,4-16,5)	10,3±12 (7,5; 0-40)	234,8±97,3 (130-371)
Foliküler Lenfoma	12,2±6,3 (11,8; 4,2-21,7)	18,3±11,7 (20; 0-30)	219,6±31,1 (180-278)
Mantle Hücreli Lenfoma	7,1±4,4 (5,4; 3,1-16)	17,2±25,5 (5; 0-70)	226,8±116,1 (146-502)
Burkitt Lenfoma	12,5±5,5 (11; 7,4-21)	98,8±2 (100; 95-100)	1889±2785 (283-6741)
Periferel T Hücreli	8,8±3,6 (7; 6,4-13)	56,7±5,8 (60; 50-60)	264±183,2 (142-475)
Anaplastik Büyük Hücreli	14,9±15 (14,9; 4-25,8)	10,1±14,1 (10; 0-20)	309±89,1 (246-372)
Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL)	4,5±0,1 (4,5; 4,4-4,6)	5,4±7,1 (5; 0-10)	198,5±19,1 (185-212)
MALT Lenfoma	5±2,7 (4,8; 3,1-6,9)	6,5±4,9 (6,5; 3-10)	182±15,6 (171-193)
Total	17,7±24,6 (13; 3-217)	46,1±34,2 (50; 0-100)	401±800 (130-6741)



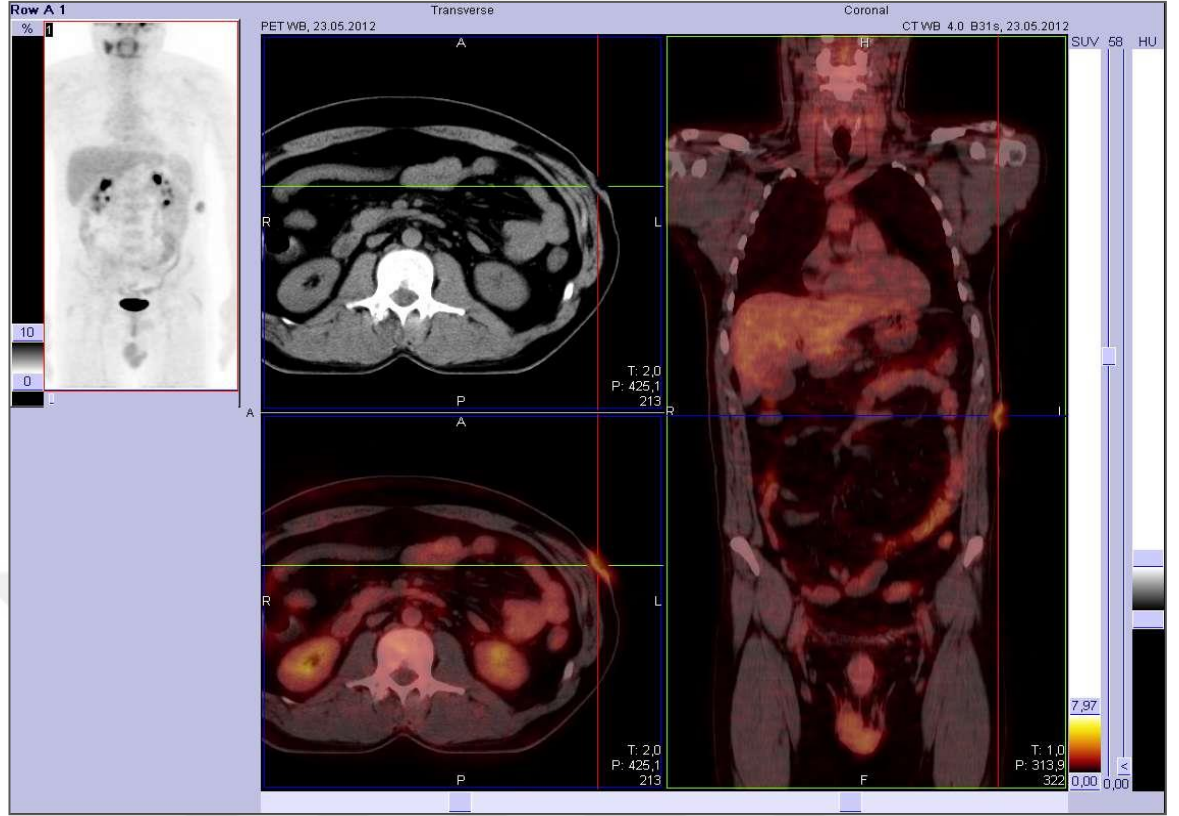
Şekil-4: Diffüz B Hücreli Lenfoma PET/CT görüntüsü



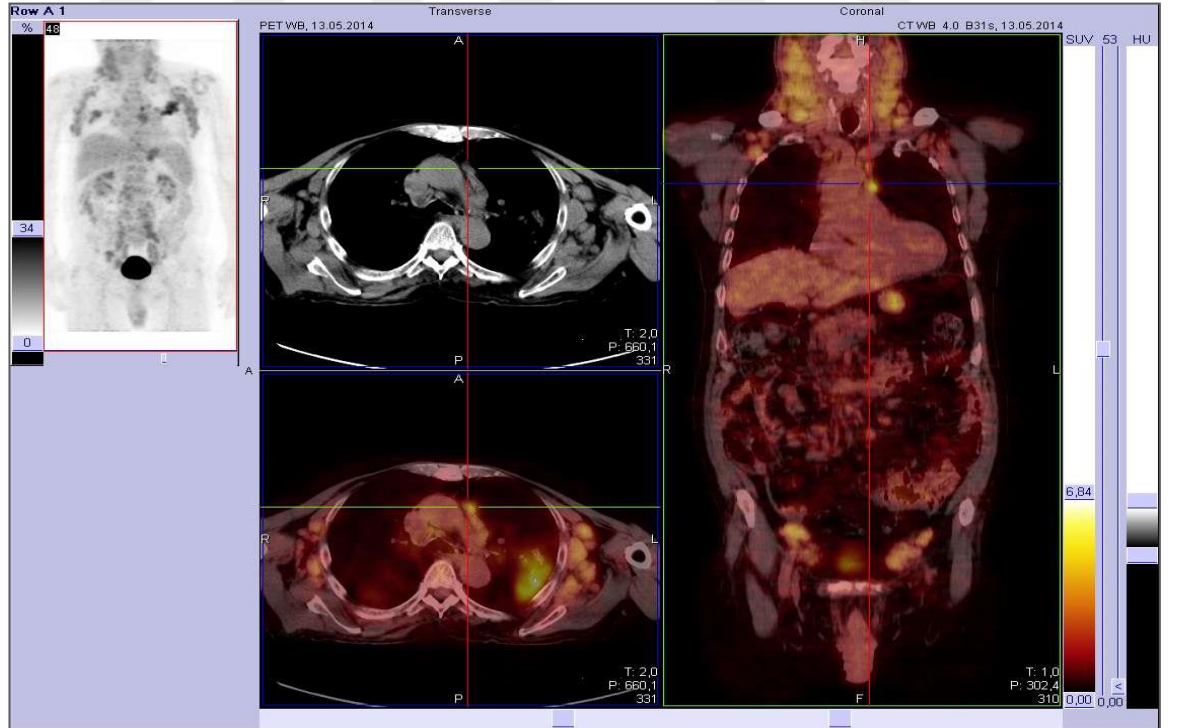
Şekil-5: Folliküler Lenfoma PET/CT görüntüsü



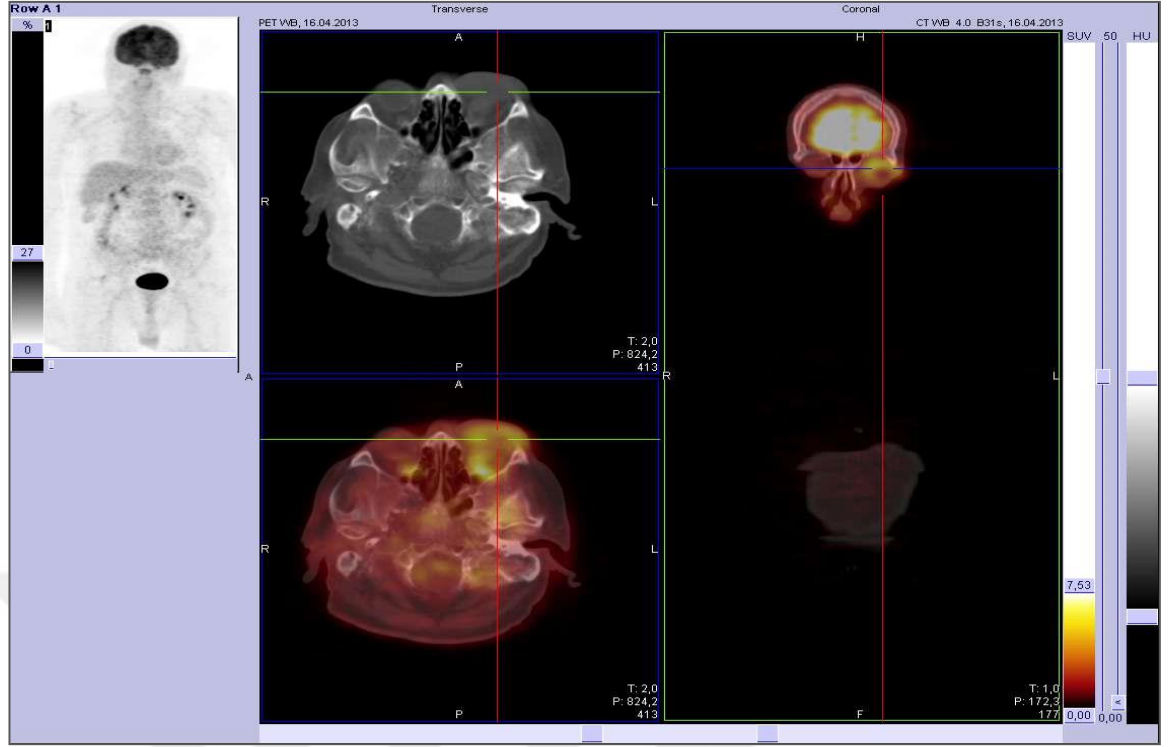
Şekil-6: Burkitt Lenfoma PET/CT görüntüsü



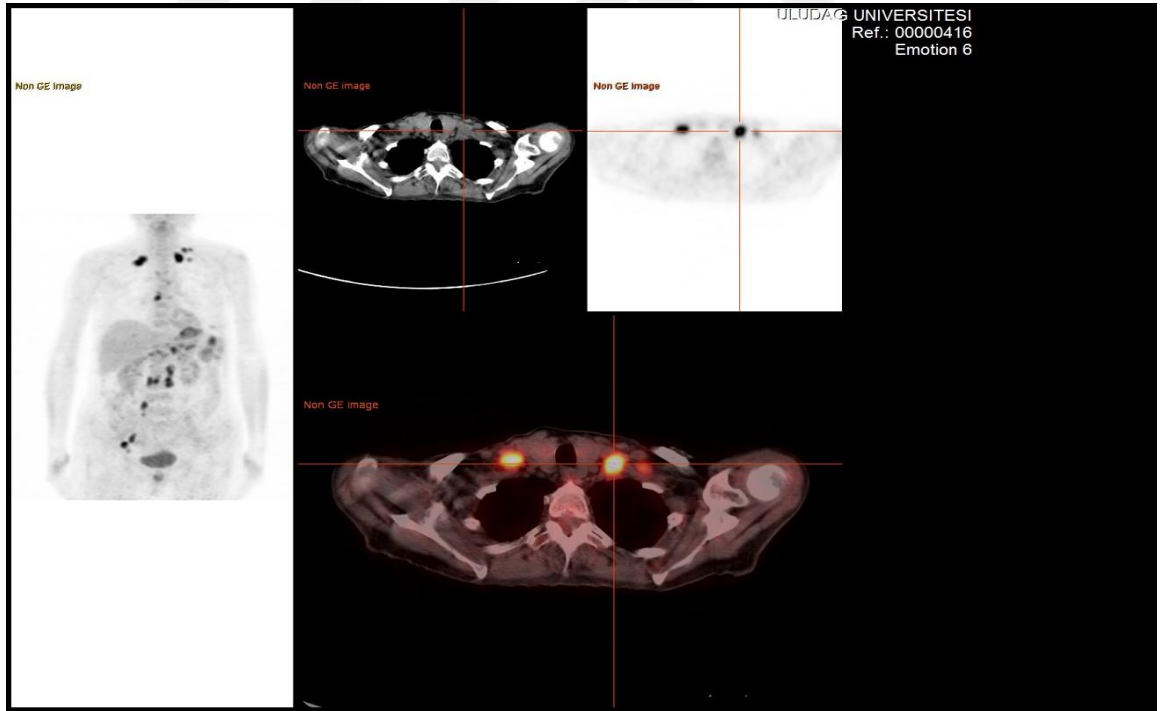
Şekil-7: Anaplastik Hücreli Lenfoma PET/CT görüntüsü



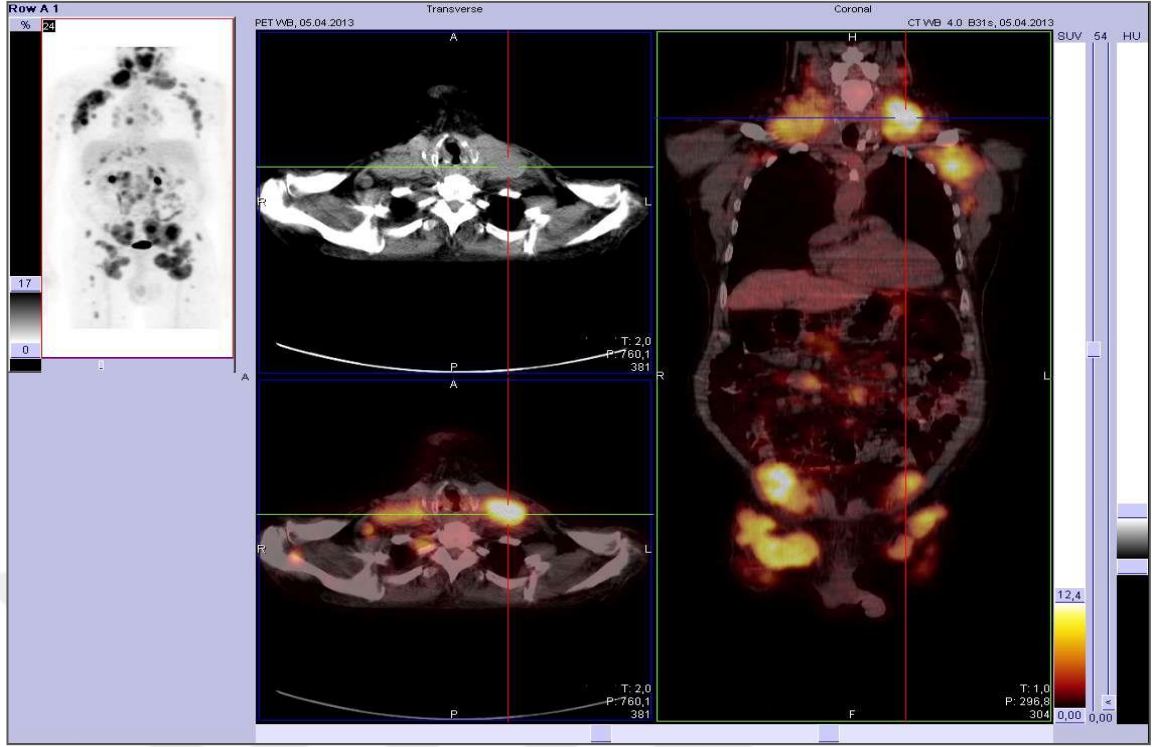
Şekil-8: Küçük Lenfositik Lenfoma PET/CT görüntüsü



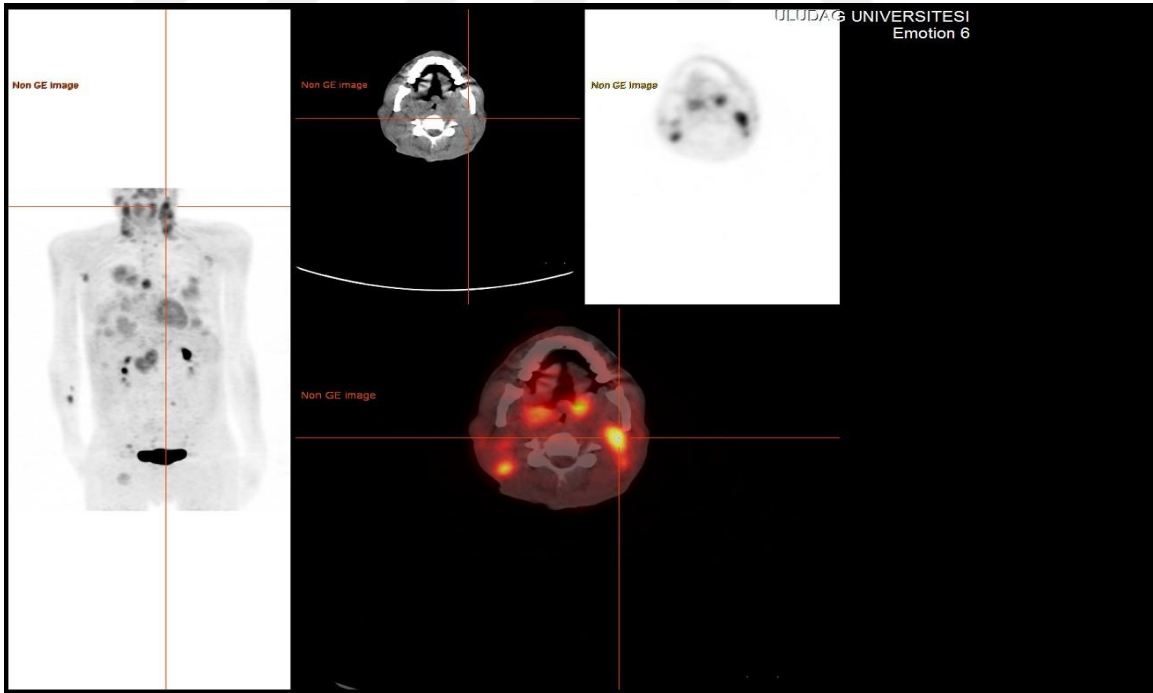
Şekil-9: MALT Lenfoma PET/CT görüntüsü



Şekil-10: Marjinal Zon Lenfoma PET/CT görüntüsü



Şekil-11: Mantle Cell Lenfoma PET/CT görüntüsü



Şekil-12: Periferel T hücreli Lenfoma PET/CT görüntüsü

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada Non-Hodgkin Lenfoma alt tiplerinde 18F-FDG PET/CT görüntülemesi ve SUV değerleri değerlendirilerek NHL subtiplerindeki SUVmaks değerleri kıyaslandı ve agresif-indolent tip NHL sınıflamasında etkinliği araştırıldı. Pozitron emisyon tomografisi olan 18F-FDG PET/CT ile moleküler görüntülemenin klinik pratiğe geçmesiyle birlikte onkolojik vakaların değerlendirilmesi yeni bir bakış açısı kazanmıştır (98).F18-FDG PET/BT, Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalarda onkolojik evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, rezidüel hastalık tespiti ve nüks saptanmasında çok önemli fonksiyonel bir yere sahip görüntüleme yöntemi kabul edilmektedir. Bu fonksiyonel görüntüleme yöntemi, tedavi sonrası erken dönemde, henüz tümör boyutunda değişiklik olmadan metabolik aktivasyondaki değişimi gösterilebilmesi nedeniyle özellikle değer kazanmaktadır (99). SUV değeri tümöral dokuda artmış F18-FDG akümüülasyonu ile yükselmekte ve bu onun proliferatif aktivitesini ve biyolojik saldırganlığını göstermektedir. Çalışma sonucunda SUV değerleri literatürle uyumlu olarak agresif tip NHL hastalarında indolent tip NHL'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve farklılık arz etmiştir.

PET/ BT'nin, kafa tabanı-uyluk proksimali arasında kalan vücut kısımlarını kapsayan standart görüntüleme protokolü birçok onkolojik olguda yüksek doğrulukla kullanılmaktadır (100). Yeni çalışmalarla lenfoma hastalarının tedavi sonrası değerlendirmesinde tüm vücut FDG-PETin tanısallık ve prognozu öngörme değerinin klasik BTden daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (101). Başlangıç PET/BT'si olan bir hastada FDG-PET ile bir kemoterapi kürü sonrasında bile tümörün kemosensitivitesi hakkında fikir sahibi olunabilecek iken BT ile değerlendirme için bir çok kemoterapi seansına ihtiyaç duyulmaktadır (102). İlk kür tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında FDG-PET taraması yapılarak tümörün kemosensitivitesi belirlenebilir. Bu tespit bundan sonraki etkin tedavi planının belirlenmesi ve hastalığın prognozunu öngörmede büyük önem taşır. Tedavi sırasında erken

yanıtın değerlendirilmesi özellikle NHL için önemlidir. Çünkü NHLda kemoterapiye yanıt hastaya göre değişkenlik gösterir ve tedaviye yanıtın hızı prognostik açıdan önemlidir (103). Kemoterapi arasında yapılan interim FDG-PETin prognostik değerini inceleyen çok sayıdaki çalışmada PET pozitif olan hasta grubunda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarının PET negatif hasta grubuna oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir (104).

Lenfomalarda tedavi öncesi evreleme ve özellikle ektranodal tutulumun belirlenmesi hastalığın değerlendirilmesinde çok önemli bir yere sahiptir. F18-FDG PET/BT, lenfomalarda, gerek nodal, gerekse ektranodal tutulumların gösterilmesinde başarılı bir yöntemdir (105). F18-FDG PET/BT görüntüleme özellikle yeni tanı almış NHL'lı olgularda kombine anatomik ve metabolik görüntüler elde edilmesini sağlar. Sensitivitesi ve spesifitesinin yüksekliği onu hastalığın evrelendirilmesinde ve kapsamlı değerlendirilmesinde temel görüntüleme metodu yapmıştır (106). Nitekim Moog ark. ve Sasaki ark. tarafından yapılan iki benzer araştırmada F18-FDG PET/BT'in lenfomaların evrelemesini %44'e varan oranda değiştirdiği, tedavi yaklaşımını ise %62'lere varan oranlarda etkilediği gösterilmiştir (1,107). F18-FDG PET/BT'in lenfomaların subtiplerindeki sonuçlarını araştıran çalışmamızda Non-Hodgkin Lenfoma histopatolojik tanısı elde edilmiş hastalarda evreleme amacı ile PET/BT görüntülemesi yapılmış olup 31'i kadın (%37,8), 51'i erkek (%62,2) toplam 82 hasta çalışmada yer almıştır. Çalışmamızda en fazla tespit edilen NHL alt tipi Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (39), Marginal Zon Lenfoma (10), Foliküler Lenfoma (9) ve Mantle Hücreli Lenfoma (9) alt tipleriydi.

Bilindiği üzere Non-Hodgkin lenfomalar, Hodgkin hastalığına göre daha fazla sıklıkta görülür ve çoğunlukla daha kötü seyrederler. Non-Hodgkin lenfomalarda sınıflama Hodgkin hastalığı kadar net olmamakla birlikte diffuz büyük B hücreli, foliküler, küçük lenfositik, mantle hücreli, periferik T hücreli, anaplastik T hücreli, lenfoplazmositik ve Burkitt lenfoma gibi histolojik alt tiplere ayrılır. Diffüz büyük B hücreli, Burkitt ve anaplastik hücreli alt tipler yüksek grade Non-Hodgkin lenfomalar olarak sınıflanmaktadırlar. Yüksek grade Non-Hodgkin lenfomalar daha agresif davranışlı olup, FDG afiniteleri

düşük grade non-Hodgkin lenfomalara göre genellikle daha fazladır (108,109). Bizim çalışmamızda Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Marginal Zon Lenfoma, Foliküler Lenfoma, Mantle Hücreli Lenfoma, Burkitt Lenfoma, Periferik T Hücreli, Anaplastik Büyük Hücreli, Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL) ve MALT Lenfoma alt tipine sahip hastalar incelendi. En fazla 39 hasta ile Diffüz Büyük B hücreli alt tipine, en az hasta olan grup ise ikişer hasta sayısı ile Anaplastik Büyük Hücreli, Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL) ve MALT Lenfoma alt tipine aitti.

Non-Hodgkin lenfomada tümörün FDG uptake'inin malignensi grade ile direkt ilişkili olduğu bilinmektedir. Düşük grade NHL'larda FDG uptake, yüksek-grade olanlara göre daha düşük olarak gözlenmektedir (110,111). Yine malign lenfomaların proliferatif aktivitesi ile FDG uptake'i de korele olarak saptanmıştır. Başlangıçta yüksek metabolik rate - yüksek FDG uptake'i - gösteren tümörlerde tedaviye yanıt ve ortalama yaşam süresinin daha düşük olduğu görülmüştür (112). FDG tutulumunun en yoğun olduğu alanlar metabolik olarak en aktif alanlardır ve en agresif lezyonları temsil ettiği düşünülmekte olup biyopsinin özellikle buralardan yapılması işlemin doğruluğunu artıracaktır. Bunun yanı sıra F18-FDG uygulamasının değerlendirilmesi özgün dokular ve patolojik dokularda semikantitatif SUV ölçümü ile de yapılmaktadır.

Kantitatif parametreler içerisinde en çok kullanılan indeks SUV olarak bilinen standardize edilmiş uptake değeridir. SUV, görüntüleme modu, hastanın büyüklüğü, rekonstrüksiyon parametreleri ve tarayıcı çözünürlüğü gibi birçok faktörden etkilenmektedir (113). SUV değeri tümöral dokuda artmış F18-FDG akümülasyonu ile yükselmekte ve bu onun proliferatif aktivitesini ve biyolojik saldırganlığını göstermektedir (114).Rodriguez ve arkadaşları 11 yüksek grade, 9 düşük grade ve 3 transform olmak üzere toplam 23 Non-Hodgkin lenfoma hastası ile yaptıkları çalışmada FDG-PET sonuçlarını değerlendirdiler (115). Yüksek grade Non-Hodgkin lenfomada SUV maks değerlerini düşük grade lenfomaya göre anlamlı olarak yüksek buldular. Lapela ve arkadaşları 22 kişi ile yaptıkları benzer çalışmada 11 orta grade, 7 düşük grade ve 4 yüksek grade Non-Hodgkin lenfoma vakasının

FDG tutulumunu değerlendirdi. Benzer şekilde yüksek grade ile düşük grade hastaların SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında yüksek grade lenfomada daha yüksek SUVmaks değeri tespit ettiler (116). Bizim çalışmamızda her hastanın en yüksek F18-FDG akümülyasyonuna sahip patolojik lezyonun SUV değeri maksimum kabul edildi. PET görüntüleri aynı zamanda görüntüleme öncesinde alınan i.v. kontrastsız düşük doz BT görüntüleri ile korele edildi. Hastaların histopatolojik alt tipleri için SUVmax değerleri ortalama, medyan, en düşük ve en yüksek değer olarak karşılaştırıldı. Çalışmamızın sonucunda Rodriges ve Lapela'nın çalışmalarına benzer şekilde agresif subtip kabul edilen Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Burkitt Lenfoma, Periferal T Hücreli, Anaplastik Büyük Hücreli ve Mantle Hücreli Lenfoma ile indolent subtip kabul edilen Marginal Zon Lenfoma, Foliküler Lenfoma, MALT ve Küçük Lenfositik Lenfoma arasında SUVmaks değerleri bakımından agresif grubunda anlamlı yükseklik tespit edildi.

Schroder ve arkadaşları 97 NHL hastası ile yaptığı çalışmada SUVmaks değerlerini ölçerek subtiplerde SUV değerlerini kıyasladılar (85). Indolent olan subtiplerde agresif olanlara göre daha düşük SUVmaks değerleri olduğunu tespit ettiler. Özellikle Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma gibi agresif olan subtiplerde SUV değeri 10 değerinin üzerindedir. Ngeow ve arkadaşlarının yaptığı 122 hastalık başka bir çalışmada SUV değerinin 10 dan yüksek olan değerleri agresif histolojiyi işaret etmekteydi (117). Bizim çalışmamızda da agresif subtipler olan Diffüz Büyük B Hücreli ve Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma'da SUV değeri yüksek tespit edildi. En yüksek ortalama SUVmaks değerine sahip histopatolojik subtip ortalama 22,2 değeri ile Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma idi. Bunu ortalama 14,9 SUVmaks değeri ile Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma izledi. Ngeow ve Schorder'in çalışmalarına benzer şekilde indolent tiplerde düşük SUVmaks değeri tespit edildi. Subtiplerde en düşük SUV değeri 4,5 ile Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL)'da gözlemlendi. Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak subtiplere ait SUV değerleri kıyaslandı. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmaks değeri ile Foliküler Lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmaks değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı.

Diffüz Büyük B hücreli lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmaks değeri ile Marjinal zon Lenfoma ve Mantle hücreli Lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmaks değerleri arasında da istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Diffüz Büyük B hücreli lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmaks değeri ile Burkitt lenfoma tanılı hastaların ortalama SUVmaks değerleri arasında da istatistiksel anlamlılık mevcuttu.

Çalışmamızdaki diğer önemli bulgu SUVmaks değerlerinin LDH değerleri ile korelasyon göstermemiş olmasıydı. Tomas Papajik ve arkadaşları tarafından yapılan 18F-FDG PET/CT ile taranan 149 kişilik NHL hastasını içeren prospektif çalışmada, LDH seviyeleri hastaların %48'inde normal tespit edilirken diğer %52 kısmında yüksek tespit edildi (118). LDH değeri normal olan hastalarda SUVmaks değeri 9,9 iken medyan değeri 10,8 tespit edildi. LDH seviyeleri yüksek olan grupta ise SUVmaks değeri 10,5 iken medyan değeri 11,3 olarak belirtildi. SUVmaks verileri ile LDH verileri arasında ise anlamlı korelasyona rastlanmadı. Bizim çalışmamızda ise NHL'li hastaların %42,5'inde LDH seviyeleri yüksek tespit edilirken çapraz tablo ki-kare analizinde SUVmaks medyan değeri olan 13'den yüksek olan 21 NHL hastasında LDH yüksek olduğu tespit edildi. Buna karşın Tomas Papajik ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde SUVmaks değeri ile LDH arasında anlamlı korelasyona rastlanmadı. Hastaların histopatolojik subtiplerinde LDH değerleri kıyaslandığında, benzer şekilde subgruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tomas Papajik ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SUVmaks değeri ile Ki-67 proliferatif tumor hücre indeksi arasında korelasyon mevcuttu. Bunun üzerine Ki-67 %60'tan büyük olanlar ile düşük olanlar arasında SUVmaks değerlerini kıyasladılar. Ki-67 <%60 olanlarda SUVmaks değeri 8,8 iken Ki-67 >%60 olanlarda bu değeri 14,3 olarak tespit edildi. Bu iki değer istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit ettiler. Ayrıca DBBL hastalarında %84 oranında Ki-67 %60'ın üzerinde tespit edildi. Tang B ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Ki-67 ve SUVmaks arasında anlamlı korelasyon bulundu (119). Bizim çalışmamızda ise SUVmaks değeri ile Ki-67 proliferatif tümör hücre indeksi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

DBBL hastaları için Ki-67 medyan değeri olan %50'in üzerinde olanlar %74 oranında tespit edildi. Çalışmamızda ayrıca hastaların klinik özelliklerinin Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkisini değerlendirmede yaş, cinsiyet, agresiflik ve tümör subtipleri incelendi. Agresif kabul edilen 39 vakada Ki-67 proliferasyon indeksi ile güçlü pozitif ilişki tespit edildi. Yaş parametresini değerlendirmek için hastalara ait yaş medyan değeri olan 53 değeri sınır alındı. Ki-67 proliferasyon indeksi ile yaş ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

Farklı lenfoma alt tiplerinde Ki-67 pozitifliği ile anlamlı ilişki olduğu yakın zamanda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (120,121). Bizim çalışmamızda da NHL tümör subtipleri ile Ki-67 pozitifliği arasında da benzer şekilde anlamlılık tespit edildi. Tek subtip bazlı çalışmaya örnek olarak Jerkeman ve arkadaşları tarafından yapılan geniş katımlı çalışmada, 185 Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma hastasında Ki-67 sonuçları değerlendirildi. Bu çalışmada tümörlerin %63'ünde Ki-67 değeri %60 değerinin altında bulundu (122). Bizim çalışmamızda Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma ve Burkitt Lenfoma'da anlamlı şekilde Ki-67 indeks yüksekliği mevcuttu. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma'da bizim çalışmamızda medyan değeri olan %50 cutoff noktası alındı ve bu çalışmadan farklı olarak DBBL'ların % 74'ünde (29/39) Ki-67 yüksekti. Bu farklılığa sebep olarak cutoff değerinin farklı alınması gösterilebilir.

Çalışmamızda kısıtlama (limitation) olarak hasta sayısının bazı kanser gruplarında az olmasını ve bunun SUVmaks değerlerine etkisini gösterebiliriz. Buna bağlı olarak çalışmamıza dahil olan NHL subtiplerinde ortalama SUVmaks değeri oldukça geniş aralıkta bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları, literatürde önceden yayınlanan çalışmalarla uyumlu olarak agresif lenfoma tiplerinde daha yüksek FDG tutulumu gösterse de, Periferik T Hücreli, Anaplastik Büyük Hücreli, Küçük Lenfositik ve MALT Lenfoma gruplarında daha az sayıda hasta içermesi nedeni ile ortalama SUV değeri aralıkları (standart sapma) bu az sayıdaki hasta gruplarında geniş dalgalanma göstermiştir.

Sonuç olarak, SUV değeri tümöral dokuda artmış F18-FDG akümüasyonu ile yükselmekte ve bu onun proliferatif aktivitesini ve biyolojik saldırganlığını göstermektedir. Çalışmamız sonucunda SUV değerleri literatürle uyumlu olarak agresif tip NHL hastalarında indolent tip NHL'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve farklılık arz etmiştir. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma'da tedavi sonrası komplet remisyon-tam kür için PET negatifliği istenmesi nedeniyle yeniden evreleme amacıyla PET yapılması zorunludur. Kesin tedavinin mümkün olmadığı histolojik gruplarda, tedavi öncesi PET pozitif ise tedavi yanıt oranı değerlendirilmelidir. Çalışmamıza dahil olan NHL subtiplerinde ortalama SUVmaks değeri genişti ve klinik olarak bunun anlamı bu aralıkta SUVmaks değerine sahip NHL tanılı olgunun indolent mi veya agresif lenfoma alt tipine mi ait olduğunu tahmin etmenin imkansız olduğudur. Ancak SUV değerlerinin medyan değer olan 13'ten yüksek olması bize yüksek olasılıkla hastanın tanısının DBBL olabileceğini göstermektedir. Histopatolojik tanısı kesin olan NHL subtiplerinde evreleme SUVmaks değerlerinin prognostik değerinin belirlenmesi için detaylı prospektif çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*, 1998;206:475–81.
2. Thill R, Neuerburg J, Fabry U, et al. Comparison of findings with 18-FDG PET and CT in pretherapeutic staging of malignant lymphoma. *Nuklearmedizin*, 1997;36:234–9.
3. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. 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;94:429–33.
4. Kenneth F, Fischer R. Lymphomas. In: Beutler E, Coller B, Lictman M, Kipps T, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology* New York, Mc Graw Hill. 2001:1237-63.
5. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004;23:6524-34.
6. Yamaç K. Hodgkin dışı lenfoma: İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). *İç hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005.1913-28.
7. Rappaport H. *Tumors of the hematopoietic system*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1966.
8. Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. (Letter to the Editor). *Lancet* 1974;2:406-8.
9. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982;49:2112-35.
10. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
11. Mitterlechner T, Fiegl M, Muhlbock H, et al. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. *J Clin Pathol* 2006;59:48-55.
12. Howlader N, Morton LM, Feuer EJ, Besson C, Engels A. Contribution of subtypes of non hodgkin lymphoma to mortality trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:174-9.
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the World cancer burden: Globocan 2000. *Int. J. Cancer* 2001;94:153-6.

14. Biagi JJ, Seymour JF. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood* 99(12):4265–75.
15. Lee MY, Tan TD, Feng AC, Liu MC. Clinicopathological analysis of 598 malignant lymphomas in Taiwan: seven-year experience in a single institution. *Am J Hematol* 81(8):568–75.
16. Yang QP, Zhang WY, Yu JB, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution. *Diagn Pathol* 2011;6:77.
17. Yoon SO, Suh C, Lee DH, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: analysis of 5,318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol* 2010;85:760–4.
18. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1,028 cases. *Blood* 2012;120:4795–801.
19. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1240–51.
20. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992;52:5432–40.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı; 2010.
22. Ruacan Ş. Who sınıflamasına genel bakış epidemiyoloji ve Türkiye dökümü. *Türk Hematoloji Derneği, Klinisyen Patolog Ortak Lenfoma Kursu* 2004.
23. Işıkdoğan A, Ayyıldız O, Büyükçelik A, et al. Non-Hodgkins lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol* 2004;83:265-9.
24. Rabkin CS, Ward MH, Manns A, Blattner WA. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphomas. In: Magrath IT (ed) *The non-Hodgkin's lymphomas*, 2nd ed. London: Arnold; 1997. 171–86.
25. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML. Familial aggregation and heterogeneity of Non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2402-6.
26. Müller A, Ihorts G, Mertelsmann R, Engelhart M. Epidemiology of NHL: trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005;84:1-12.
27. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of Non-Hodgkin lymphoma by subtype. *Blood* 2008;111:4029-38.
28. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases. *Arch Intern Med* 2005;165:2337-44.

29. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2008;10:1-8.
30. Gerbard O, Robin H. Incidence of Non-hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993;342:1514-6.
31. Arican A, Karakayalı H, Coşkun M, et al. Incidence and clinical characteristics of malignancies after renal transplantation: one center's experience. *Transplantation Proceedings* 2001; 33:2809–11.
32. Maso LD, Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol* 2003;4:110–9.
33. Grulich AE, Wan X, Law MG, et al. B-cell stimulation and prolonged immune deficiency are risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in people with AIDS. *AIDS* 2000;14:133-40.
34. Passornet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *NEJM* 1994;330(18):1267-71.
35. Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50:19–24.
36. Arisawa K, Soda M, Endo S, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int. J Cancer* 2000;85:319–324.
37. Gisbert JP, Buey LG, Arranz R, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eu Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2004;16:135–138.
38. Mazzaro C, Tireli U, Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Digestive and Liver Disease* 2005;37:219–26.
39. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1279–85.
40. Guidoboni M, Ferreri AJ, Ponzoni M, Doglioni C, Dolcetti R. Infectious agents in mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas: pathogenic role and therapeutic perspectives. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:289–300.
41. Anderson LA, Atman AA, McShane CM, et al. Common infection-related conditions and risk of lymphoid malignancies in older individuals. *Br J Cancer* 2014;110:2796–803.
42. Tavani A, La Vecchia C, Franceschi S, Serraino D, Carbone A. Medical history and risk of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:59–64.
43. Liu YC, Yang YH, Hsiao HH, et al. Herpes zoster is associated with an increased risk of subsequent lymphoid malignancies, a nationwide population based matched control study in Taiwan. *BMC Cancer* 2012;12:503.

44. Ar MC. Lenfomalara Genel Bakış. Türk Hematoloji Derneği, HematoLog 2013.
45. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(2):119-30.
46. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):400-8.
47. Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):648-653.
48. Bernstein L, Ross RK. Prior medication use and health history as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results from a case-control study in Los Angeles County. *Cancer Res* 1992;52:5510-5.
49. Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, et al. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut United States women. *Cancer Causes Control* 2004;15:419-28.
50. Segal GH, Clough JD, Tubbs RR. Autoimmune and iatrogenic causes of lymphadenopathy. *Semin Oncol* 1993;20:611-26.
51. Rego MA, Sousa CS, Kato M, et al. Non-Hodgkin's lymphomas and organic solvents. *J Occup Environ Med* 2002;44:874-81.
52. Hall P, Rosendahl I, Mattsson A, Einhorn S. Non-Hodgkin's lymphoma and skin malignancies shared etiology? *Int J Cancer* 1995;62:519-22.
53. Hartge P, Devesa SS, Grauman D, Fears TR, Fraumeni JF Jr. Non-Hodgkin's lymphoma and sunlight. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:298-300.
54. Chiu BC, Cerhan JR, Folsom AR, et al. Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women. *JAMA* 1996;275:1315-21.
55. Soni LK, Hou L, Gapstur SM, et al. Sun exposure and non-Hodgkin lymphoma: A population-based, case-control study. *Eu J of Cancer* 2007;43:2388-95.
56. Cerhan JR, Bernstein L, Severson RK, et al. Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2005;16:1203-14.
57. Chang ET, Hjalgrim H, Smedby KE, et al. Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:210-8.
58. Boice JD Jr. Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992;52:5489-91.
59. Chiu BC, Weisenburger DD, Cantor KP, et al. Alcohol consumption, family history of hematolymphoproliferative cancer, and the risk of non-Hodgkin's lymphoma in men. *Ann Epidemiol* 2002;12:309-15.

60. Zahm SH, Weisenburger DD, Holmes FF, Cantor KP, Blair A. Tobacco and non-Hodgkin's lymphoma: combined analysis of three case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997;8:159–66.
61. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, et al. Tobacco use, body mass index and the risk of malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2006;118:2298–302.
62. Hanson CA, Kurtin PJ, Katzmann JA. Immunophenotypic analysis of peripheral blood and bone marrow in the staging of B-cell malignant lymphoma. *Blood* 1999;94:3889-96.
63. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;17:1244-53.
64. Bragg DG. Radiology of the lymphomas. *Current Problems Diagnostic Radiology* 1987;16:177–206.
65. Golding SJ. Use of imaging in the management of lymphoma. *British Journal of Hospital Medicine* 1989;41:152–7.
66. Musumeci R, Tesoro-Tess JD. New imaging techniques in staging lymphomas. *Current Opinion in Oncology* 1994;6:464–9.
67. Rankin SC. Assessment of response to therapy using conventional imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003;30:56-64.
68. Nyman RS, Rehn SM, Glimelius BL, et al. Residual mediastinal masses in Hodgkin disease: prediction of size with MR imaging. *Radiology* 1989;170:435-40.
69. Negendank WG, al-Katib AM, Karanes C, Smith MR. Lymphomas: MR imaging contrast characteristics with clinical-pathologic correlations. *Radiology* 1990;177:209-16.
70. Glazer HS, Lee JK, Levitt RG, et al. Radiation fibrosis: differentiation from recurrent tumor by MR imaging. *Radiology* 1985;156:721-6.
71. Nejmeddine F, Caillat-Vigneron N, Escaig F, et al. Mechanism involved in gallium-67 (Ga-67) uptake by human lymphoid cell lines. *Cellular and Molecular Biology* 1998;44:1215-20.
72. Waxman AD, Eller D, Ashook G, et al. Comparison of gallium-67-citrate and thallium-201 scintigraphy in peripheral and intrathoracic lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine* 1996;37:46–50.
73. Front D, Israel O, Epelbaum R, et al. Ga-67 SPECT before and after treatment of lymphoma. *Radiology* 1990;175:515–9.
74. Mansberg R, Wadhwa SS, Mansberg V. Tl-201 and Ga-67 scintigraphy in non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Nuclear Medicine* 1999;24:239–42.
75. Cabanillas F, Zornoza J, Haynie TP, Rodriguez V. Comparison of lymphangiograms and gallium scans in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1997;39:85–8.

76. Setoain FJ, Pons F, Herranz R et al. 67 Ga scintigraphy for the evaluation of recurrences and residual masses in patients with lymphoma. *Nucl Med Commun* 1997;18:405–11.
77. Seam P, Juweid M.E, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007;110:3507–16.
78. Israel O, Front D, Lam M, et al. Gallium 67 imaging in monitoring lymphoma response to treatment. *Cancer* 1998;61:2439–43.
79. Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD. The role of gallium-67 in the clinical evaluation of cancer. *Seminars of Nuclear Medicine* 1984;14:296–323.
80. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Lenfoma Görüntülemesi: Nükleer Tıp. Leonard PJ, Coleman M (editörler.). *Hodgkin's and non-Hodgkin's Lymphoma*. (Sakallıoğlu B, çev) İstanbul:A.C.T Medikal İletişim Yayın organı;2007.363-412.
81. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct Comparison of FDG PET and CT Findings in Patients with Lymphoma: Initial Experience. *Radiology* 2005;37:1038–45.
82. Raanani P, Shasha Y, Perry C, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Annals Oncology*. 2006;17:117–22.
83. la Fougere C, Hundt W, Bröckel N, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006;33:1417-25.
84. Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C et al. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Annals of Hematology* 2006;85:759–67.
85. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, et al. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Molecular Imaging and Biology* 2004;6:411–6.
86. Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2004;31:325-9.
87. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:571–8.
88. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, et al. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *Blood* 1998;16:603–9.

89. Ansell SM, Armitage JO. Positron emission tomographic scans in lymphoma: convention and controversy. *Mayo Clin Proc* 2012;87:571-80.
90. 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 tomography-computed tomography era: a West of Scotland study. *Leukemia Lymphoma* 2013;55:1049-52.
91. 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;92:239-44.
92. 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;54:1244-50.
93. 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;82:2011-7.
94. Barrington S, Scarsbrook A. Evidence based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom. London: The Royal College of Physicians and The Royal College of Radiologists;2012.
95. Schöder H, Noy A, Gönen M, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:4643–51.
96. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
97. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
98. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:682-8.
99. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol*. 2001;19:414-9.
100. Lin C, Itti E, Haioun C, et al. Early 18F-FDG PET for Prediction of Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: SUV-

- Based Assessment Versus Visual Analysis. *J Nucl Med* 2007;48:1626–32.
101. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:22–8.
 102. Sönmezoğlu K. Akciğer Kanserinde Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Kullanımı. *Istanbul Universitesi Sempozyum Dizisi* 2007;58:133-40.
 103. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244–53.
 104. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000;39:543–53.
 105. Jerusalem G, Beguin Y. The place of positron emission tomography imaging in the management of patients with malignant lymphoma. *Haematologica* 2006;91:442–4.
 106. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;91:475–81.
 107. Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, et al. Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* 2002;16:337-45.
 108. Kirby AM, Mikhaeel NG. The role of FDG PET in the management of lymphoma: practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2007;28:335-54.
 109. Reznick RY, Vinnicombe SJ, Husband JE. Lymphoma In: Husband JE, Reznick RY, ed. *Imaging in Oncology*. London: Taylor and Francis; 2004.817-74.
 110. Meignan M, Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Reyes F. Value of [18F]fluoro deoxy glucose-positron emission tomography in managing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6(4):306-13.
 111. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, et al. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun* 1998;19:1055-63.
 112. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006;91(4):522-9.
 113. Turkington TG, Joshua MW, Wilson JM, Terence ZW. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *AJR* 2010;195:310-20.

114. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91(4):482-9.
115. Rodriguez M, Rehn S, Ahlstrom H, et al. Predicting malignancy grade with PET in nonHodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 1995;36:1790-6.
116. Lapela M, Leskinen S, Minn HR, et al. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: A study with positron emission tomography and fluorine-18- fluorodeoxyglucose. *Blood* 1995;86:3522-7.
117. Ngeow JY, Quek RH, Ng DC, et al. High SUV uptake on FDG-PET /CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET /CT staging in lymphoma. *Ann Oncol* 2009;20:1543–7.
118. Papajik T, Myslivecek M, Sedova Z, et al. Standardised uptake value of 18F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma *Eur J Haematol* 2011;86:32–7.
119. Tang B, Malysz J, Douglas-Nikitin V, et al. Correlating metabolic activity with cellular proliferation in follicular lymphomas. *Mol Imaging Biol* 2009;11:296–302.
120. Gribben J, Steward A, Casce L. Clinical manifestations, staging, and treatment of non-Hodgkin lymphoma. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al. editors. *Hematology: Basic Principles & Practice*. Philadelphia: Elsevier; 2005.1397–1419.
121. Brown DC, Gatter KC. Ki-67 protein: The immaculate deception? *Histopathology* 2002;40:2–11.
122. Jerkeman M, Anderson H, Dictor M, et al. Assessment of biological prognostic factors provides clinically relevant information in patients with diffuse largeB-cell lymphoma-a Nordic Lymphoma Group study. *Ann Hematol* 2004;83:414-9.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bulunduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe, sabır ve yardımlarını esirgemeyen başta tez hocam Sn. Prof. Dr. Eray ALPER olmak üzere saygıdeğer hocalarım Sn. Prof. Dr. Feyzi TAMGAÇ, Sn. Prof. Dr. Ali Tayyar AKPINAR ve Sn. Doç. Dr. Feyza ŞEN'e emeklerinden dolayı saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu tezin hazırlanmasında her aşamada yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Eray ALPER'e ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum başta meslektaşlarım olan asistan arkadaşlarıma, teknik personele ve diğer tüm Nükleer Tıp Anabilim Dalı personeline anlayışlarından, destek ve paylaşımlarından dolayı teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince yaptığım rotasyonlarda bana farklı bakış açıları kazandıran Radyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi ve çalışanlarına, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, özverili araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her koşulda desteklerini esirgemeyen sevgili annem Müzeyyen KARNAL, babam Erdal KARNAL ve beni öz kızı gibi yetiştiren, insan ve meslek sevgisi aşıl原因 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Atilla ERDEM'e teşekkür ederim. Bana olan inanç ve desteklerini her koşulda hissettiğim, beni bir evlat olarak gören ikinci ailem AYDIN ailesine ve son olarak benden sevgisini ve desteğini hiçbir koşulda esirgemeyen, biricik eşim Ogün Burhan AYDIN'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Balıkesir’de dünyaya geldim. İlköğrenime babamın asker olması dolayısı ile Van/Gevaş’ta başladım, Adana/Yüreğir ve Tunceli’de devam ettim. Ortaöğrenimi Burdur Anadolu Lisesi’nde tamamladım. Lise eğitimimi Diyarbakır Anadolu Lisesi’nde okul birinciliği ile bitirdim.

2004 yılında temel tıp eğitimime Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde başlayarak 2011 yılında mezun oldum.

2011 ekim- 2012 ocak ayları arasında Ağrı/Doğubeyazıt Devlet Hastanesi’nde mecburi hizmet görevi dolayısı ile hizmet verdim.

2012 temmuz ayında başladığım Uludağ Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı’ndaki uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.