

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HODGKIN VE NON HODGKIN LENFOMA TANILI
HASTALARIN AKCİĞER TUTULUMLARI VE
AKCİĞER TUTULUMUNUN HASTALIK
GİDİŞATINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SEMA ÇAPKINOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2015

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HODGKIN VE NON HODGKIN LENFOMA TANILI
HASTALARIN AKCİĞER TUTULUMLARI VE
AKCİĞER TUTULUMUNUN HASTALIK
GİDİŞATINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. SEMA ÇAPKINOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. MEHMET ALİ ÖZCAN

TEŞEKKÜR

Bilgi ve birikimlerinden faydalandığım, mesleğimin mimarları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Tezim konusunda desteklerini esirgemeyen, dinamikliği ve çalışkanlığıyla her daim örnek aldığım saygıdeğer tez hocam Prof.Dr. Mehmet Ali ÖZCAN'a,

Her konuda yeniliklere açık, çalışkan, engin bilgilerinden yararlandığım, tezimin her sürecinde destek veren Uzm.Dr. Ö.Gökmen SEVİNDİK'e,

Tezimin her aşamasında çekinmeden arayabildiğim ve fikir alışverişinde bulunabildiğim, Uzm.Dr. Kemal Can TERTEMİZ'e,

4 senelik asistanlık sürecimde en önemli destekleri dostlukları olan can yoldaşlarım Ayşegül KARAMAN ve Serap MADEN'e,

Tez sürecimde parlak fikirleri ile tezime yön vermemde bir o kadar katkısı olan ve inancımı artıran çalışma arkadaşım Güntuğ GÜNGÖR'e,

Hayatıma dokunan, beraberce bu süreçte çok şey öğrendiğim bölümdeki tüm eş kıdemlilerim ve çalışma arkadaşlarıma,

Hematoloji polikliniğine her girişimde beni güleryüzleri ve müthiş enerjileri ile karşılayan, sekreter arkadaşlarım Seher BİÇERKILIÇ ve Kader SÖĞÜTLÜ'ye,

Birlikte çalıştığım tüm hemşire, sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatıma yön veren, her an yanımda olan, maddi manevi her türlü destekleri için annem Selma ÇAPKINOĞLU ve babam Şenol ÇAPKINOĞLU'na,

Hayatımın anlamı ve en büyük destekçim, canım kardeşim Gamze Çapkinoğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sema ÇAPKINOĞLU

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Hodgkin Lenfoma	3
2.1.1 Epidemiyoloji, Etyoloji	3
2.1.2 Sınıflama.....	3
2.1.3 Klinik Özellikler.....	4
2.1.4 Tanı ve Evreleme	5
2.1.5 Prognoz	6
2.1.6 Hodgkin Lenfoma'da Tedavi	7
2.1.6.1 Erken Evre İyi Prognostik Özellikli Hodgkin Lenfoma'da Tedavi..	8
2.1.6.2 Erken Evre Kötü Prognostik Özellikli Hodgkin Lenfoma'da Tedavi .	8
2.1.6.3 İleri Evre Hodgkin Lenfoma'da Tedavi	8
2.1.6.4 Nüks veya Dirençli Hodgkin Lenfoma'da Tedavi.....	9
2.2 Non Hodgkin Lenfoma.....	10
2.2.1 Epidemiyoloji.....	10
2.2.2 Non Hodgkin Lenfoma'nın Tanımı, Sınıflaması ve Klinik Prezentasyonu	11
2.2.3 Non Hodgkin Lenfoma'da Tedavi.....	16
2.2.3.1 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Tedavisi	16
2.2.3.2 Burkitt Lenfoma Tedavisi	17
2.2.3.3 Mantle Hücreli Lenfoma Tedavisi.....	17
2.2.3.4 Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Tedavisi	18
2.3 Lenfomalarda Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.3.1 Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri.....	18
2.3.1.1 PET BT	19
2.3.1.1.1 Başlangıç Evrelemesinde Kemik İliği Tutulumunun Saptanması	21
2.3.1.1.2 Tedavi Sonu Cevabının Değerlendirilmesi	22
2.3.1.1.3 FDG PET BT Tabanlı Yanıt Kriterleri.....	22
2.3.1.1.4 Interim PET BT	23
2.3.1.1.5 Interim FDG PET BT Yorumlanması İçin Deauville Kriterleri.	23
2.3.1.1.6 Indolen Lenfomalarda PET	24

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
5. BULGULAR	28
6. TARTIŞMA	37
7. SONUÇ.....	41
8. KAYNAKLAR	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hodgkin Lenfoma'nın Histolojik (WHO) Sınıflaması

Tablo 2: Ann Arbor Evreleme Sistemi Cotswald Modifikasyonu

Tablo 3: Erken Evre (Evre I-II) Hodgkin Lenfoma'da Olumsuz Prognostik Faktörler

Tablo 4: İleri Evre (Evre III-IV) Hodgkin Lenfoma'da Kullanılan IPS Skorlama Sistemi

Tablo 5: Hodgkin Lenfoma'da Sık Kullanılan Tedavi Rejimleri

Tablo 6: Non Hodgkin Lenfoma'da WHO/REAL Sınıflaması

Tablo 7: Biyolojik Davranışına Göre Lenfomalar

Tablo 8: Ann Arbor Sınıflaması

Tablo 9: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Tablo 10: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi

Tablo 11: FDG PET Değerlendirilmesinde Uluslararası Harmonizasyon Projesi'nin Önerileri

Tablo 12: Deauville 5 Puanlık Ölçüm

Tablo 13: Hodgkin Lenfoma Tanılıların Cinsiyete ve Alt Tanıya Göre Dağılımı

Tablo 14: Non Hodgkin Lenfoma Tanılıların Cinsiyete ve Alt Tanıya Göre Dağılımı

Tablo 15: Hastaların Evrelemeye Göre Dağılımı

Tablo 16: Hastalardaki PET Patolojilerinin Dağılımı

Tablo 17: Hastalara Yapılan Girişimler ve Sayıları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Genel Sağkalım

Şekil 2: Tanıya Göre Genel Sağkalım

Şekil. 3: Girişim Tanısına Göre Genel Sağkalım

Şekil 4: PET'te SUVmax'a Göre Sağkalım

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz Ekspresyonu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CHOP	Siklofosamid Doksorubisin Vinkristin Prednizolon
DAG	Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DAG MR	Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Manyetik Rezonans Görüntüleme
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DHAP	Deksametazon Sitarabin Sisplatin
EBV	Ebstein Barr Virüs
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group/Doğu Onkoloji Grubu
EMN	Enfeksiyöz Mononükleoz
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer/ Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDG 2-[18F]	Fluoro-2-deoksi-D-glukoz
FDG PET 2-[18F]	Fluoro-2-deoksi-D-glukoz Pozitron Emisyon Tomografi
FL	Foliküler Lenfoma
FLIPI	Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks
FOB	Fiberoptik Bronkoskopi
Ga 67	Galyum 67
GART	Genişletilmiş Alan Radyoterapisi
GELA	Erişkin Lenfoma Fransız Çalışma Grubu
GHSG	German Hodgkin's Study Group
GIS	Gastrointestinal Sistem
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HL	Hodgkin Lenfoma
HTLV-1	Human T cell Lymphotropic Virus Type 1
HyperCVAD	Siklofosamid Vinkristin Doksorubisin Deksametazon
IPI	Uluslararası Prognostik İndeks
IPS	Uluslararası Prognostik Skor
KİB	Kemik İliği Biyopsisi
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KT	Kemoterapi
LAP	Lenfadenopati
MALT	Mukozal İlişkili Lenfoid Doku
MR/MRG	Manyetik Rezonans/ Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Miks Selüler
M-TOR	Mammalian target of Rapamycin
MZL	Marjinal Zon Lenfoma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network/ Uluslar arası Kanser Ağı
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
NK	Natural Killer
NS	Nodüler Sklerozan
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PET BT	Pozitron Emisyon Tomografi Bilgisayarlı Tomografi
R-CHOP	Rituximab Siklofosamid Doksorubisin Vinkristin Prednizolon
RS	Reed Sternberg
RT	Radyoterapi
SFT	Solunum Fonksiyon Testi

SLL/KLL	Küçük Lenfositik Lösemi
SUV	Standardize Tutulum Değeri
SUVmax	Maximum Standardize Tutulum Değeri
TTİİB	Transtorasik İnce İğne Biyopsisi
UÇG	Uluslararası Çalışma Grubu
UK	Birleşik Krallık
USG	Ultrasonografi
WHO/REAL	World Health Organization/Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm(Dünya Sağlık Örgütü/ Revize Edilmiş Avrupa-Amerika Lenfoid Neoplazi Sınıflaması)
YKBT	Yüksek Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi

ÖZET

Lenfoma, immün sistemin çeşitli farklılaşma aşamasından köken alan lenfoid hücre malignitesidir. Hodgkin Lenfoma(HL) ve Non Hodgkin Lenfoma(NHL) olmak üzere ikiye ayrılır.

Lenfomalar; sıklıkla mediasten, hilus ve akciğer parankimi tutulumu gösterirler.

Lenfoma evrelemesinde BT, Manyetik Rezonans(MR) ya da ultrasonografi ile LAP tanımlaması sadece “boyut” kriterine göre yapılmaktadır. Küçük boyutta ancak metastatik lenf nodları ile inflamasyon olan lenf nodlarında ve önceden tedavi görmüş lezyonlarda viabl hücrelerin saptanmasında kısıtlılıkları mevcuttur. Ayrıca BT; dalak, karaciğer ve kemik iliği tutulumunun saptanmasında oldukça düşük duyarlılık göstermektedir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET BT) tedavi öncesi evrelemede kullanılan güncel bir tetkik olup HL tutulumlu alanı göstermede %75-91 sensitiftir. %13-21 hastada evreyi değiştirir. Tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde önemli bir araçtır.

Çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli, 2000 yılından günümüze kadar tanı konulmuş 247 HL ve NHL hastasının, tanı anında ve tedavi sonrasında toraks BT ve/veya PET BT bulguları incelendi. Torakal bölgede bulgu saptanan olgularda girişimsel bir işlem (bronkoskopi, mediastinoskopi, akciğer biyopsisi vs) yapıp yapılmadığı hastanemiz kayıtlarından araştırıldı. Bu işlemlerdeki patoloji sonuçları değerlendirilerek tanı ve tedavi sonrası toraks BT ve/veya PET BT leri karşılaştırılarak bu verilerin sağkalım süresine etkisinin araştırılması amaçlandı.

HL'da, 5 yıllık sağkalım %91,8 ve 10 yıllık sağkalım %89 ve NHL'da 5 yıllık sağkalım %88,5 ve 10 yıllık sağkalım %83,4 saptandı.

Girişim tanısı lenfoma dışı olanların 5 yıllık sağkalımı %85,4 ve 10 yıllık sağkalımı %73,2'ydi. Girişim tanısı lenfoma olanların 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalımı %95,5'tu. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,118$).

En yüksek suvmax'ı 12'nin altında olanların 5 yıllık sağkalımı %92,2 ve en yüksek suvmax'ı 12 ve üzerinde olanların 5 yıllık sağkalımı %57,1 saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur ($p=0,003$).

2007 yılından önce takibine başlanan hastaların PET BT'sinin olmaması veya PET BT'si olanların bazılarında sistemimize kayıtlı olmayışı nedeniyle bazı hastalar sadece BT ile değerlendirilebildi. Bu anlamda iyi kayıtın önemi açıktır.

Akciğere toksik yan etkileri olan ajanların, olası bir SFT kısıtlılığı durumunda verilmemesi ya da kısıtlı dozda verilmesi gündeme getirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, Hodgkin, Non Hodgkin, PET BT, Akciğer

ABSTRACT

Lymphoma is malignant lymphoid cells derived from various differentiation stages of the immune system. It's divided into two types as Hodgkin's lymphoma (HL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)

Lymphomas; often show mediastinum, hilum and lung parenchyma involvement. In staging of lymphoma, CT, magnetic resonance imaging (MRI) or ultrasound identify lymphadenopathy (LAP) , based only on the "size" criteria. Also there are limitations in, small in size, but metastatic lymph nodes, lymph nodes with inflammation and determining viable cells in previously treated lesions. Also in determining spleen, liver and bone marrow involvement, CT has a very low sensitivity.

Positron Emission Tomography (PET-CT) is a current pre-treatment staging examination used in HL involvement and 75-91% sensitive in the show area. In 13-21% patients changes the stage. After the treatment, is an important tool to assess response.

In our study, we examined, in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Hematology Department in the follow-up, and diagnosed from the year 2000 until today, 247 HL and NHL patients, at diagnosis and post-treatment thoracic CT and / or PET CT findings. Finding in thoracic region is searched for having an invasive procedure (bronchoscopy, mediastinoscopy, lung biopsies, etc.) in our hospital registration. Evaluating the pathology in these processes, with the comparison of chest CT and / or PET-CT after diagnosis and treatment, we aimed to investigate the effects on survival. The 5-year survival 91.8% and 10-year survival 89% in HL and 5-year survival 88.5% and 10-year survival 83.4% in NHL was observed. Venture diagnosed with lymphoma, a 5-year survival of 85.4% and 10-year survival was 73.2% was found. 5-year and 10-year survival 95.5% of those diagnosed with lymphoma initiative. In between these two groups was not statistically significant ($p = 0.118$).

5-year survival of SUVmax under was 92.2% and in those 12 and over SUVmax 5-year survival was found 57.1%. Statistical significance was found between these two groups ($p = 0.003$).

Because those who begin to be followed before 2007 didn't have PET CT or some patients whose PET CT weren't recorded in our system, some patients are evaluated only by CT. In this sense, it is clear that a good record is important. Lung toxic side effects of the agent can not be raised in case of a possible limitation of respiratory function tests or be given in limited doses.

Key Words: Lymphoma, Hodgkin, Non Hodgkin, PET CT, Lung

1. GİRİŞ VE AMAC

Lenfoma, immün sistemin çeşitli farklılaşma aşamasından köken alan, bu nedenle morfoloji, immünoloji ve klinik bulguları birbirinden farklı olabilen lenfoid hücre malignitesidir. Hodgkin Lenfoma(HL) ve Non Hodgkin Lenfoma(NHL) olmak üzere ikiye ayrılır.

En sık rastlanan tip NHL olup tüm lenfomaların yaklaşık %85'ini oluşturur.

Hodgkin lenfoma (HL), ilk kez 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından 7 olguluk bir seri ile tanımlanmıştır. HL, tedavi ile hastaların büyük bir kısmında kür sağlanabilen hematopoietik/lenfoid dokulara ait tanımlanan ilk malign hastalık olması nedeniyle önemi bir yere sahiptir[1].

Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerleme ile HL tanılı hastaların %80'inden fazlasında tam kür elde edilmektedir.

Primer akciğer neoplazmı olmamasına rağmen, lenfomalar; mediasten, hilus ve akciğer parankimi tutulumu gösterirler. Akciğer tutulumu sıklığı agresif tedavilere bağlı olarak değişmektedir.

HL, tanı konulduğu anda veya daha sonra yetersiz tedavi ve tümör yayılımı gibi nedenlere bağlı olarak toraks tutulumu gösterir. HL'da %50 hastada torakal bölgede lenfadenopati bulunurken, akciğer parankim tutulumu %25-40 oranında olur. Hastalığın başlangıcında akciğer parankim tutulumu daha nadir görülür. Parankim tutulumuna genelde hiler veya mediastinal lenfadenopati eşlik eder[2, 3].

NHL'nin %43 oranında intratorasik tutulum gösterdiği bildirilmiştir; mediastinal ve hiler lenfadenopati(LAP)'ler, akciğer parankim tutulumu görülebilir. Pür parankim tutulumu nadirdir[3].

Lenfoma evrelemesinde fizik muayene, toraks ve abdomen Bilgisayarlı Tomografisi (BT), kemik sintigrafisi ve kemik iliği biyopsisi gibi yöntemler kullanılmaktadır. BT, Manyetik Rezonans(MR) ya da ultrasonografi ile LAP tanımlaması sadece "boyut" kriterine göre yapılmaktadır. Küçük boyutta ancak metastatik lenf nodları ile inflamasyon nedeniyle büyümüş lenf nodlarında ve önceden tedavi görmüş lezyonlarda viabl hücrelerin saptanmasında kısıtlılıkları mevcuttur. Ayrıca BT; dalak, karaciğer ve kemik iliği tutulumunun saptanmasında oldukça düşük duyarlılık göstermektedir[2].

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET BT) tedavi öncesi evrelemede kullanılan güncel bir tetkik olup HL tutulumlu alanı göstermede %75-91 sensitiftir. %13-21 hastada evreyi değiştirir[4, 5]. Tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde önemli bir araçtır.

Bu çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli, 2000 yılından günümüze kadar tanı konulmuş HL ve NHL hastalarının, tanı anında ve tedavi sonrasında toraks BT ve/veya PET BT bulguları incelendi. Torakal bölgede bulgu saptanan olgularda girişimsel bir işlem (bronkoskopi, mediastinoskopi, akciğer biyopsisi vs) yapıp yapılmadığı hastanemiz kayıtlarından araştırıldı. Bu işlemlerdeki patoloji sonuçları değerlendirilerek tanı ve tedavi sonrası toraks BT ve/veya PET BT leri karşılaştırılarak bu verilerin sağkalım süresine etkisinin araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Hodgkin Lenfoma

2.1.1 Epidemiyoloji, Etyoloji

HL, tüm kanser olgularının %1'ini, tüm lenfoma olgularının %26'sını oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 7400 kişide saptanmaktadır[6]. Ülkemizde HL'lı hastaların, tüm lenfomalı hastaların %23'ünü oluşturduğu, %38'inin kadın, %62'sinin erkeklerden oluştuğu tahmin edilmektedir[7]. Başka bir çalışmada, HL hastalarının %41'i kadın, %59'u erkektir[8].

En sık görüldüğü yaşlar 15-30 ve 55 yaş üzeridir[6]. Hastalık, Nodüler Sklerozan(NS) tip hariç bütün alt tiplerinde, erkeklerde daha sık izlenmektedir. NS tip ise genç kadınlarda daha sıktır. Miks Selüler(MS) tip sıklığında yaş ile birlikte artış görülmektedir. Lenfositten Zengin ve Lenfositten Fakir alt tipler daha nadirdir[9].

Enfeksiyonlar (enfeksiyöz mononükleoz, HIV), erkek cinsiyet, aile öyküsü, immün ve genetik faktörler, HL gelişiminde etkilidir[6, 10]. Epstein Barr Virüs (EBV) gibi enfeksiyonlara geç maruziyet olduğundan, sosyal statüsü yüksek olan hastalarda HL insidansı artmıştır. HL tümör örneklerinin %50'sinde EBV genomik sekansları bulunmuştur[11]. Enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olanlarda, HL sıklığı normal popülasyona göre 3 kat artmıştır. Klasik HL vakalarında %50, NS'da %15-30, MS'de %70 oranında EBV pozitifliği mevcuttur[12].

Monozigotik ikizlerde ve özellikle aynı cinsiyetteki kardeşlerde artmış HL sıklığı, genetik yatkınlığı düşündürmektedir[13]. Birinci dereceden yakın akrabaları HL tanısı almış bireylerde, hastalığın gelişme riski 3 kat daha fazladır. Bu oran genç erişkinlerde daha yüksek iken, yaş artışı ile birlikte azalmaktadır[14].

2.1.2 Sınıflama

HL'nın, 2001 ve 2008 WHO sınıflamalarında iki tipten oluştuğu kabul edilmiştir(Tablo 1). Bu iki tipin klinik özellikleri, immün fenotipleri, morfolojileri, neoplastik hücrelerin immünglobulin transkripsiyonları ve hücresel zeminlerindeki içerikleri farklılık gösterir[15].

Tablo 1: Hodgkin Lenfoma'nın Histolojik (WHO) Sınıflaması

1. Nodüler lenfosit baskın HL
2. Klasik HL
a. Nodüler sklerozan HL
b. Mikst selüler HL
c. Lenfositten zengin HL
d. Lenfositten fakir HL

HL'nın karakteristik ve tanı koydurucu özelliği olan Reed Sternberg (RS) dev hücreleri ilk olarak Carl Sternberg ve Dorothy Reed tarafından tanımlanmıştır. RS hücresi HL tanısında mutlak gereklidir ancak Burkitt lenfoma, enfeksiyöz mononükleoz ve fenitoin kullanımı gibi durumlarda da görülebildiğinden tanı için lenfosit, plazma hücresi ve eozinofillerle birlikteliği gereklidir[16]. RS hücrelerinin monoklonal özellikte B hücreleri olduğu bilinmektedir.

2.1.3 Klinik Özellikler

HL tanılı hastaların %80-90'ında ilk doktora başvuru şikayeti lenfadenopatidir. En sık lenfadenopati yerleşim yeri servikal, mediastinal ve supraklaviküler bölgelerdir. Mediastinal lenf nodlarında, prevasküler ve paratrakeal en sık etkilenmiştir. İzole infradiyafragmatik LAP, tanı anında hastaların %10'dan azında görülür[17].

En belirgin özellik ise, tutulan lenf nodlarında ağrı ve hassasiyet bulunmamasıdır. HL, bir sonraki lenf düğümü bölgesine aşama aşama yayılır. Genelde yayılım şekli boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur [16].

HL'da ektranodal tutulum, NHL'dan daha az olup %10-15 kadardır. En sık ektranodal tutulum; kemik, kemik iliği, akciğer ve karaciğerdedir[18]. Dalak tutulumunun gösterilmesi önemlidir. Nitekim, HL'lı hastaların %13'ünde dalak, tek subdiyafragmatik hastalıktır[19]. Karaciğer tutulumu %2 sıklıktadır. Karaciğer biyopsisi doğru tanı için tek yöntemdir. HL tanılı hastaların %13'ünde direkt olarak böbrek tutulumu görülebilir. Kemik iliği tutulumu HL'lı hastaların %5'inde görülür ve kemik iliği biyopsisi ile tanı konabilir.

Intratorasik tutulum HL ve NHL'da sık görülür. Lenfomanın her tipi akciğerleri sekonder olarak etkileyeceği için, görünüm özellikleri soliter nodülden lenfatik parankimal tutulumu varan özellikte, değişken ve nonspesifiktir. En sık intratorasik görünüm, mediastinal lenf nodu genişlemesidir[3].

HL'da parankimal tutulum hemen her zaman mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati ile ilişkilidir ve genellikle adenopatiden yayılma olmaktadır. İzole parankimal HL, çok nadirdir. Mentzer ve arkadaşları malign lenfomalı 651 hastada akciğer parankim tutulum tipini incelemiştir. Bu çalışmada, 54 hastada (%8) biyopsiyle kanıtlanmış akciğer tutulumu saptamıştır. Radyolojik-cerrahi korelasyona dayandırılarak, akciğer tutulumu tiplerini lenfanjitik, nodüler ve alveoler olarak üçe ayırmıştır. Yapılan çalışmalarda alveoler paternin kötü prognozlu olduğu sonucuna varılmıştır[20].

Lewis ve arkadaşları toraks BT'de parankimal anormalliği olan rekürren/sekonder NHL/HL tanılı 31 hastayı incelemiştir. HL'da en sık, kitle ya da kitle benzeri

konsolidasyon olarak 15 hastanın 12'sinde(%80) saptamıştır. NHL'da en sık BT anormalliği olarak lenfanjiti taklit eden peribronşiyal veya perivasküler interstisyel kalınlaşma bulunmuş ve 16 hastanın 11'inde (%69) saptanmıştır. 1cm'den küçük nodüller, alveoler/interstisyel infiltratlar, plevral tabanlı kitleler ve plevral effüzyonlar, HL ve NHL'da eşit sıklıkta görülmüştür. Torakal lenf nodu genişlemesi 15 HL'lı hastanın 8'inde (%53) görülmüştür. Bunların dışında kavitasyon görülebileceği ve hava bronkogramlarının HL'da %47 sıklıkta olduğu saptanmıştır[21].

Ateş yüksekliği, gece terlemesi ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10'unu aşan kilo kaybı, B semptomları olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık %35-40'ında görülmekte olup kötü prognostik faktördür.

2.1.4 Tanı ve Evreleme

Tanı, uygun dokudan histopatolojik inceleme ile konur. Tanı alan hastalarda tedavi seçimi ve prognozu belirleyen, evrelemedir. 1971'de Ann Arbor Evreleme sisteminin yeterli olmaması nedeniyle günümüzde tümör kitlesi büyüklüğünü de göz önünde bulunduran Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswald modifikasyonu kullanılmaktadır(Tablo 2).

Tablo 2: Ann Arbor Evreleme Sistemi Cotswald Modifikasyonu

Evre I	Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı tutulumu (örnek: dalak, timus, Waldeyer halkası)
Evre II	Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (mediastinal alan tek bölge kabul edilir, hiler lenf nodu alanları sağ ve sol olarak ikiye ayrılır)
Evre III III-1	Diyafragmanın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu
III-2	Diyafragma altındaki hastalık üst abdominal bölge tutulumu gösteriyorsa (splenik, çölyak veya portal lenf nodlarını içeren tutulum)
Evre IV	Paraaortik, iliak veya mezenterik lenf nodlarının tutulumu. Üst abdominal bölge tutulumu olabilir veya olmayabilir.
X	Ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu ya da tutulumsuz, yaygın veya ilerlemiş hastalığı.
E	Akciğer grafisinde torakal çapın 1/3'ünden daha geniş mediastinal kitle ya da 10cm'den daha büyük herhangi bir lenf bezi varlığı 'bulky' hastalık olarak isimlendirilir ve evre işaretinin yanına X harfi konarak belirtilir. Örnek: Evre IIXA gibi
	Bir lenf bezinden komşuluk yolu ile hastalığın akciğer, kemik, plevra veya cilde uzanması yani komşuluk yoluyla ekstranodal yayılım görülmesi ileri evre olarak kabul edilmez ve örneğin evre IE olarak belirtilir.
A,B	B semptomları yokluğu A, varlığı B olarak ifade edilir.
S	Dalak tutulumu

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

2.1.5 Prognoz

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

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

Günümüzde erken evre HL (Evre I ve II) için European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve German Hodgkin's Study Group (GHSG)'un prognostik faktörleri, ileri evre HL (Evre III ve IV) için ise International Prognostic Score (IPS) veya Hasenclever skorum sistemi kullanılmaktadır[22, 23]. Erken evre HL için kullanılan prognostik faktörler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Erken Evre (Evre I-II) Hodgkin Lenfoma'da Olumsuz Prognostik Faktörler

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

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Hastalarda bu bulgulardan en az birinin bulunması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. İleri evre HL için kullanılan IPS skorum sistemi Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: İleri Evre (Evre III-IV) Hodgkin Lenfoma'da Kullanılan IPS Skorum Sistemi

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

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

2.1.6 Hodgkin Lenfoma'da Tedavi

Yakın zamana kadar HL'da erken evre ve olumlu özelliklere sahip iyi prognostik gruptaki hastalar sadece genişletilmiş alan radyoterapisi (GART); erken evre ve olumsuz özelliklere sahip orta dereceli prognostik gruptaki hastalar sıklıkla 4 adet ılımlı kemoterapi (KT) siklusu ve radyoterapi (RT), ileri evre hastalar ise sıklıkla 8 siklus uzatılmış KT ve/veya lokal konsolidasyon RT ile devam edilmekteydiler. Günümüzde ise birçok merkez, erken evre ve olumlu prognostik özelliklere sahip hastalarda bile KT ile beraber azalmış dozda RT'yi içeren kombinasyon tedavilerinin uygulanmasını destekleme eğilimindedirler. Hatta yakın zamanda erken evre hastalıkta sadece KT ile tedavi hakkında çalışmalar yapılmıştır. HL'da en sık kullanılan tedavi rejimleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Hodgkin Lenfoma'da Sık Kullanılan Tedavi Rejimleri

<i>Kombinasyon-ilaç-doz ve uygulama yolu mg/m2</i>	<i>Günler</i>	<i>Siklus Süresi</i>
ABVD Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Bleomisin-10-IV Vinblastin-6-IV Dakarbazin-375-IV	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15	28 gün
MOPP Mekloreタミン-6-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1, 8 1, 8 1-14 1-14	28 gün
COPP Siklofosfamid-650-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1, 8 1, 8 1-14 1-14	28 gün
BEACOPP (bazal/artırılmış) Bleomisin-10-IV Etoposit-100/200-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25/35-IV Siklofosfamid-650/1250-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO GCSF-SK	8 1-3 1 1 8 1-7 1-7 +8	21 gün
BEACOPP-14 Bleomisin-10-IV Etoposit-100-IV	8 1-3	

Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV	1	14 gün
Siklofosfamid-650-IV	1	
Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV	8	
Prokarbazin-100-PO	1-7	
Prednizon-40-PO	1-7	
GCSF-xx-SK	9-13	
STANDFORD V		12 hafta
Mekloreタミン-6-IV	1.5.9. hafta	
Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV	1.3.5.7.9.11.hafta	
Vinblastin-6-IV	1.3.5.7.9.11.hafta	
Etoposid-60x2-IV	3.7.11.hafta	
Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV	2.4.6.8.10.hafta	
Bleomisin-5-IV	2.4.6.8.10.hafta	
Prednizon-40-PO	1-10.haftalar	

Vinkristin max doz: 2 mg, **GCSF:** granülosit koloni stimulan faktör, **IV:** intravenöz, **PO:** per oral

2.1.6.1 Erken Evre İyi Prognostik Özellikli Hodgkin Lenfoma'da Tedavi

Erken evre iyi prognostik hastalıkta sadece GART ile %90-98 oranında tam yanıt sağlanır[24, 25]. Ancak %30-40 hastada nüks gelişmektedir. İyi bir özellik olarak, sadece RT sonrası nüks olan bu grup hastalara kurtarma KT veya kombine tedavi verildiğinde çoğu olguda tam yanıt elde edilmektedir. İlk basamak tedavisinde sadece GART alan erken evre iyi prognostik hastalık grubunda 10 yıllık sağkalım %75-85'lere varmaktadır[26, 27].

2.1.6.2 Erken Evre Kötü Prognostik Özellikli Hodgkin Lenfoma'da Tedavi

Erken evre olmasına rağmen kötü prognostik özelliklere sahip HL'da tedavi sonuçları son 30 yıl içinde olumlu sonuçlar göstermiştir. Çalışmalar sadece RT veya KT'nin yetersiz sonuçlar verdiği ve kombine tedavi yaklaşımının uygun olduğunu göstermektedir. Dört siklus ABVD ve tutulmuş alana 30 Gy RT'nin standart yaklaşım olduğu görülmektedir. Yine de %5'inde ilerleyici ve 5 yıllık nüks oranlarının %15 olması bu standart tedavide BEACOPP veya STANFORD V gibi daha yoğun rejimlerin kullanımını akla getirmektedir.

2.1.6.3 İleri Evre Hodgkin Lenfoma'da Tedavi

MOPP rejiminin kullanımı ileri evre HL tedavisinde öncü olmuştur. Bu rejim ile tam yanıt oranları %73-81, uzun dönem hastalıksız sağkalım oranları %36-52, toplam sağkalım oranları %50-64 arasında bulunmuştur[28]. Ancak MOPP ve MOPP benzeri tedavilerle %15-30 hastada tam yanıt alınamaması ve %50 hastada tedavi başarısızlığı görülmesi, beraberinde alkileyici ajana bağlı sterilite ve akut lösemi riskinin yüksekliliği gibi olumsuz özellikler, araştırmacıları başka tedavi arayışlarına yöneltmiştir.

Tedavi süresi ile ilgili birçok çalışma mevcut olup, genellikle en az 6, en fazla 8 siklus antrasiklin içeren tedavinin yeterli olduğu kabul edilir. Yüksek riskli hastalara ilk seçim tedavisi olarak kök hücre destekli yüksek doz KT verilmesinin faydası ise gösterilememiştir[29, 30]. İleri evre HL'da RT'nin yeri tartışmalıdır. Loeffler ve ekibinin 14 çalışmadaki 1700'den fazla hasta ile yaptığı bir analizde, RT'nin sadece mediastinal tutulumu olan ileri evre hastalarda faydalı olabileceği belirtilmiş ancak sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır[31].

2.1.6.4 Nüks veya Dirençli Hodgkin Lenfoma'da Tedavi

İlk tedavi olarak daha önce tedavi alan hastalarda nüks sonrası uygun tedavi yöntemi belirsizdir. Kurtarma RT, konvansiyonel KT, 2.basamak KT, yüksek doz KT ile otolog kök hücre nakli, allojenik kök hücre nakli tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır.

Kurtarma KT'leri ile yapılan çalışmalarda kısmi ve tam yanıt toplum oranları %60-87 arasında değişmektedir. Bu çalışmaların çoğu, tek kollu ve faz 2 çalışmalar olup hasta grupları üzerinde denenmişlerdir. Bu nedenle birbirlerine üstünlük göstermeleri için yeterli kanıtları yoktur. Kurtarma KT'sinde uygun tedavi, siklus sayısı hakkında kesin bir veri yoktur. Genelde 2-3 siklus verilmektedir. Primer dirençli HL'da nüks hastalara göre 2.basamak KT'ye daha az yanıt (%51 ve %83) görülür[32]. Yüksek doz KT ve otolog kök hücre tedavisi alan hastalarda uzun dönem hastalıksız sağkalım oranlarının %30 ve %65 saptanması ve nakil ilişkili mortalite oranlarının %25'lerden %5'lere düşmesi kök hücre bazlı yüksek doz tedavileri gündeme getirmiştir[33, 34].

Allojenik kök hücre nakli, nüks veya dirençli HL tedavisinde bir diğer seçenektir. Ancak miyeloablatif allojenik kök hücre naklinin tedavi ilişkili mortalitesinin %50'nin üzerinde olması ve yüksek nüks oranları nedeniyle çok tercih edilmemektedir[35, 36].

Tedavi edilemeyen olgularda hastalığın kontrolü için çeşitli konvansiyonel ajanlar kullanılabilir. En sık kullanılan ajanlar arasında Gemsitabin ve Vinblastin yer almaktadır[37, 38].

Refrakter ve nüks HL'da yeni tedavi arayışları devam etmekte olup, anti-CD30 antikoru, Bortezomib, Talidomid ile yapılan çalışmalarda tek ajan olarak etkisiz oldukları ancak standart tedaviler ile birlikte kullanıldıklarında olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir[39, 40]. Anti CD-20 antikoru olan Rituximab ile yapılan bir çalışmada %22 yanıt ve B semptomlarında gerileme saptanmıştır[41]. Anti-CD30 antikoru, histon deasetilaz inhibitörleri, M-TOR (mammalian target of Rapamycin) inhibitörleri, immün modülatör ajanlara yönelik birçok ajan ile ilgili çalışmalar devam etmektedir[42].

2.2. Non Hodgkin Lenfoma

2.2.1 Epidemiyoloji

2009'da Birleşik Krallık (United Kingdom, UK) 12294 kişi NHL tanısı almıştır ve 2010'da UK'da 4452 kişi bu hastalıktan ölmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007'de 65540 yeni olgu ve 2008'de 20210 ölüm kaydedilmiştir[43]. Hastaların 2/3'ünden fazlası 60 yaş ve üstüdür. NHL, UK'da en sık kanser sıralamasında 5. sıradadır, insidansı erkekte 10000'de 17.7 iken kadında 12.8'dir[44].

Son 20 yılda NHL insidansı dünyada yılda %3-5 artmaktadır. Amerika'da yıllık 55000-60000 yeni vaka tespit edilmektedir[4]. Prevalans yaşla artar ve erkeklerde kadınlardan %50 daha fazla görülür.

Spesifik subtipler coğrafik bölgeye göre değişkenlik gösterir. Örneğin erişkin T hücreli lenfoma, Human T cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) ilişkili olup, Epstein Barr Virüs(EBV) ilişkili NK hücre ya da T hücreli lenfoma gibi tipler Asya'da diğer ülkelere göre sıktır. Foliküler lenfoma diğer büyük histolojik alt gruptur, sıklığı ABD'de %20, Avrupa'da %11-18 iken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde %3-10'dur. Foliküler lenfoma her iki cinsten benzer sıklıkta görülür, Batı Avrupa ve Güney Amerika'da sıktır[45]. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) ise dünya genelinde en sık görülen NHL tipidir. Amerika ve Avrupa'da tüm lenfomaların %26-40'ını oluştururken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde bu oran %59'lara kadar çıkmaktadır. Orta yaş erkeklerde daha sıktır.

En sık ektranodal hastalık bölgeleri Batı ülkelerinde mide lenfomaları iken, Ortadoğu ülkelerinde immünproliferatif ince barsak hastalığı ile ilişkili olarak ince barsak lenfomalarıdır.

NHL, 60 yaş üstü erkeklerde en sık testiküler tümör tipidir. Bu testiküler tümörler genelde agresif B-hücre tümörleridir ve diğer tutulum alanları kontrateral testis ve santral sinir sistemidir[46].

Batı ülkelerine göre Türkiye'de NHL ile daha genç yaşta karşılaşmaktadır. Erkeklerde daha sıktır. Beş büyük merkezin verileri toplandığında 3704 hastanın %79.1'i NHL, %20.9'u Hodgkin lenfoma(HL) olarak bildirilmiştir. Tüm lenfomalar içerisinde en sık görülen histopatolojik tipler sırasıyla DBBHL(%30.1), Küçük Lenfositik Lenfoma(KLL) (%10.4), Foliküler Lenfoma(FL) (%5.6) olduğu bildirilmiştir[47]. Ektranodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir. En sık ektranodal hastalık gastrointestinal kanaldadır. Güneydoğu bölgesinde gastrointestinal tutulumun çoğunluğunu ince bağırsak, Batı bölgelerde ise mide tutulumu oluşturmaktadır.

2.2.2 Non Hodgkin Lenfoma'nın Tanımı ,Sınıflaması ve Klinik Prezantasyonu

NHL'lar; B,T ve Natural Killer (NK) hücrelerinden köken alan lenfoid malignitelerdir. En sık lenf nodlarından kaynaklanmakla birlikte, dalak, timus, Waldeyer halkası, kemik iliği, barsak bronş mukozası gibi lenfoid dokulardan da kaynaklanabilir.

Çoğunlukla nedeni bilinmemekle birlikte etyolojide kronik inflamatuvar hastalıklar (Sjögren Sendromu, Çölyak Hastalığı, Romatoid Artrit), kronik enfeksiyonlar (MALT-Helicobacter Pylori ilişkisi gibi) gösterilmiştir. Bunun dışında Epstein Barr virüs ilişkili Burkitt lenfoma, Human T Lenfotropik virüs 1 ile ilişkili erişkin T hücreli lösemi-lenfoma, Human Herpes virüs 8 ilişkili lenfomalar diğer lenfoma tipleridir[48].

NHL etyolojisinde tanımlanmış en açık faktör, immünsupresyon olup, 50-100 kat kadar lenfoma riskini artırır. Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan immünsupresif ilaçlar, immün supresyon süresi ve ilaçların dozajı ile ilişkili olarak NHL riski artar. Ayrıca Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonları genel popülasyona göre belirgin olarak NHL riskini artırır[49].

NHL'lar %25 oranında ektranodal kaynaklı olabilir ve bu grupta en sık görülen Mukoza ilişkili Lenfoid Doku (MALT) lenfomadır. MALT, barsak ve bronş mukozası gibi bölgelerde normal doku olarak bulunur. Fakat mide, tiroid gibi organlarda da otoimmün bir nedenle sonradan gelişebilir. En sık gastrointestinal (GIS) sistem lenfoması midenin MALT lenfomasıdır.

Lenfomaların sınıflanmasında WHO/REAL (World Health Organization/revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm) klasifikasyonu kullanılmaktadır(Tablo 6).

Tablo 6: Non Hodgkin Lenfoma'da WHO/REAL Sınıflaması

Prekürsör Hücreli Lenfoma
Lenfoblastik Lenfoma, T hücreli/B hücreli
Periferel B Hücreli Neoplasmlar
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
Plazmasitom/Plazma hücreli myelom
Periferel T ve NK hücreli neoplasmlar
T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli granüler lenfositik lösemi
NK hücreli lösemi
Mikozis fungoides/Sezary sendromu
Periferel T hücreli lenfoma
Anjoimmünoblastik T hücreli lenfoma
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, tip(anjiosentrik)
Enteropatik tip T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Anaplastik T hücreli lenfoma
Erişkin T hücreli lenfoma

NK: Natural Killer

Lenfomaların biyolojik davranışına göre sınıflandırılması hastalığın prognozu hakkında bilgi vermesi yönünden değerlidir (Tablo 7). Agresif olmayan (indolen) lenfomalar, sıklıkla ileri yaşta görülür. Hastaların %80 kadarı tanı konduğunda ileri evrededir ve kemik iliği tutulumu sıktır. Daha agresif formlara dönüşebilir. Agresif lenfomalar ise her yaş grubunda görülmekle birlikte proliferasyon hızı yüksektir. Tanı anında hastalığın yaygınlığı değişkendir. Tedavi ile %70-80 remisyon elde edilebilir. Yüksek derecede agresif lenfomalar çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Tanı anında ileri evrede olup kemik iliği tutulumu sıktır.

En sık görülen NHL tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır(DBBHL). Genelde 60 yaş civarında görülür ve erkeklerde biraz daha sıktır.

Tablo 7: Biyolojik Davranışına Göre Lenfomalar

1)İndolen
• Marjinal zon lenfoma
-MALT
-Splenik marjinal zon lenfoma
-Nodal marjinal zon lenfoma
• B hücreli kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma
• Lenfoplazmositik lenfoma
• Folikül merkezli lenfoma, foliküler tip
2)Agresif
• Diffüz büyük hücreli lenfoma
• Mantle hücreli lenfoma (subtipleri indolen ya da agresif klinik davranış gösterebilir)
• Burkitt lenfoma
• Prekürsör B hücreli lösemi/lenfoma

Lenfomaların evreleme ve risk değerlendirmesinde Ann Arbor Sınıflaması kullanılır(Tablo 8).

Tablo 8: Ann Arbor Sınıflaması

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenf nodu bölgesi (I) veya tek bir organ tutulumu(IE)
II	Diyaframın aynı tarafında birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu
IV	Bir veya daha fazla organın tutulumu
	A Sistemik belirti yok
	B Sistemik belirti var
	Sistemik Belirti: son 6 ay içinde vücut ağırlığının >%10 'u kadar kilo kaybı, >38°C olan ateş yüksekliği, gece terlemeleri

Klinik prezentasyon tutulum alanı, lenfoma subtipinin doğası ve B semptomlarının var olup olmasına göre değişir. Hastaların 2/3'ünde HL'da daha sık tariflenen ağrısız lenfadenopati bulunur[50]. Düşük dereceli lenfomalar tipik olarak boyutu değişen periferik lenfadenopati ile prezente olurlar. Lenfomalar ne kadar agresifse, fulminan ve acil tanı ve tedavi gerektiren semptomlara yol açar.

Birçok solid tümörde, ileri evre hastalık kötü prognozla ilişkili iken, lenfomada her zaman böyle değildir[51].

Bilgisayarlı tomografi(BT), hastalık değerlendirmesinde kullanılan standart görüntüleme yöntemidir. Bunun yanı sıra göğüs radyografisi, lenfanjiografi ve

evrelendirmek için laparotomi kullanılabilir. MR, santral sinir sistemi ve kemik hastalıklarını taramada BT'den daha iyidir[52].

PET(Pozitron Emisyon Tomografi), dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını(viabilite) yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non invaziv bir görüntüleme yöntemidir[53]. FDG (2-[18F] fluoro-2-deoksi-D-glukoz) PET, birçok tümörün malign/benign ayrımında, evrelenmesinde, rekürrensin saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanan non invaziv bir yöntemdir. FDG PET, FDG'nin glukoz analoğu olmasından ve malign hücrelerin artmış glukoz metabolizması mantığına dayanan bir yöntemdir.

NHL'nin değişik subtipleri değişen FDG tutulumu sergiler. En sık subtipler olan DBBHL, foliküler ve mantle hücreli lenfoma rutin olarak FDG tutarlarken, ektranodal marjinal zon, küçük lenfositik ve T-hücreli NHL'lar değişken FDG aviditesine sahiptir[50]. Rutin olarak FDG tutulumu olan subgruplarda, PET görüntüleme, hastalığı %80 sensitivite ve %90 spesifitede tarar. PET tarama tedavi öncesi evrelendirmede kullanılabilir fakat en sık tedavi sonrası yanıt değerlendirmede kullanılır.

Bunlar dışında endoskopik ultrasonografi, başlangıç evrelemesinde özellikle gastrointestinal lümen kaynaklı lenfomalarda kullanılabilir.

The International Prognostic Index(IPI) NHL tanılı hastalarda en çok kullanılan prognostik modeldir[54]. Hastanın yaşı(≤ 60 yaş, > 60 yaş), Laktat Dehidrogenaz konsantrasyonu(normal/anormal), Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) performans durumu(≤ 2 , > 2), Ann Arbor evrelemesi(I, II/ III, IV) ve ektranodal bölge sayısı(≤ 1 , > 1) kullanılmaktadır(Tablo 9). IPI, agresif lenfomalarda olduğu gibi indolent lenfomalarda da geçerlidir. Yüksek risk sınıflarının belirlenmesi, daha yoğun ve agresif tedavi rejimlerinin uygulanması açısından önemlidir. Bu dört risk grubunda 5 yıllık sağkalım sırasıyla %73, %51, %43 ve %26 olarak saptanmıştır[54]. Yaş, önemli bir prognostik faktördür ve yükseldikçe kötü prognozla ilişkilidir[55]. Fakat, daha yaşlı olup tam doz kemoterapi alabilenlerin sağkalım oranları, gençler ile neredeyse benzerdir[56].

Foliküler lenfomaların büyük çoğunluğunun ileri evrede ve ileri yaşta olması nedeniyle IPI kullanılarak yapılan risk ayrımı yetersizdir. Bu nedenle IPI'den farklı olarak performans durumu yerine hemoglobin değerinin, ektranodal bölgeler yerine nodal bölgelerin sayısının kullanıldığı Foliküler Lenfoma Prognostik İndeks(FLIPI) skorlaması geliştirilmiştir (Tablo 10)[57].

Tablo 9: Uluslararası Prognostik Indeks (IPI)

Prognostik Faktörler	
Yaş	>60
Ann Arbor Evresi	İleri evre(Evre III-IV)
Performans Durumu	ECOG 2-4
Serum LDH Düzeyi	>1xnormal
Extranodal tutulum	>1
Risk Kategorisi	Prognostik Faktör
Düşük	0-1
Düşük orta	2
Yüksek orta	3
Yüksek	4-5

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tablo 10: Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi

Prognostik Faktörler	
Yaş	>60
Ann Arbor Evresi	III-IV
Hemoglobin Düzeyi	<12mg/dl
Serum LDH Düzeyi	>1xnormal
Nodal Bölge Sayısı	>4
Risk Kategorisi	Prognostik Faktör Sayısı
Düşük	0-1
Orta	2
Yüksek	>2

Lenfoma, akciğeri sıklıkla sekonder ya da tekrarlayan hastalıkta etkileyebildiği gibi primer olarak da etkileyebilir. Bu durum özellikle HL'da sıklıktır[58]. Akciğer tutulum sıklığı, agresif tedaviler ve tanı koymadaki gelişmelerle birlikte değişmektedir. Akciğerin lenfomatöz tutulumu genelde asemptomatiktir ve semptomlar oluştuğunda genelde nonspesifiktir. Bu da tanıyı güçleştirmektedir[59].

Araştırmalarda, kitle ya da 1cm'den büyük kaviteli/kavitesiz kitle benzeri konsolidasyon ve hava bronkogramları, akciğer parankimini tutan sekonder ya da rekürren lenfomalardaki en sık bulgudur. Bu bulgu Lewis ve arkadaşlarının incelediği hastaların %68'inde mevcuttur. Bu kitlelerin çapı 1cm ila 8cm arası değişmektedir. Birçoğunun sınırları kaba olup, NHL'da %93 ve HL'da %82'dir. Hava bronkogramları daha büyük kitlelerde sıklıktır [21]. Hare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık intratorasik görünüm, mediastinal lenf nodu büyümesidir[3].

1cm'den küçük nodül, ikinci en sık görülen BT bulgusudur(%61)[21].

HL'da en sık görülen BT bulgusu olan kitle ya da kitle benzeri konsolidasyon, NHL için geçerli değildir. NHL'da en sık görülen anormallik peribronşiyal ve/veya perivasküler kalınlaşmadır(%69)[21].

Akciğerde lenfadenopati HL'da daha sık görülmekte iken(%53), NHL'da %19'dur. 1cm'den küçük nodül, alveoler/interstisyel infiltratlar, plevral tabanlı kitleler ve efüzyonlar, her iki hastalıkta hemen hemen eşittir[21].

Pulmoner parankimal hastalık, hastalık başlangıcında HL'da %12 ve NHL'da %4'tür [60]. Bir başka çalışmada NHL'da %24 ve HL'da %38 saptanmıştır. NHL'lı hastaların yaklaşık yarısında ve HL tanılı hastaların %85'inde başlangıçta intratorasik hastalık bulunmaktadır[61]. Robbins ve arkadaşları HL ve NHL için tedavi gören hastaların toplam %7'sinde akciğer röntgeninde tutulumu olduğunu saptamıştır[62].

Akciğer parankim tutulumu birçok radyolojik görünümde olabilir. Bu durum akciğerin lenfatik sisteminin anatomisine bağlıdır[62].

2.2.3 Non Hodgkin Lenfoma'da Tedavi

2.2.3.1 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma'da Tedavi

Temel tedavi KT'dir. Sadece RT kullanılması yetersiz yanıt ve yüksek nüks oranları ile ilişkilidir.

South West Oncology Group tarafından 1998 yılında Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bulky hastalığı olmayan ve çoğunluğu DBBHL olan agresif Hodgkin dışı Lenfoma tanılı 402 hastada, 3 siklus CHOP ve 40-50 Gy tutulu alan RT ile 8 siklus CHOP karşılaştırılmıştır. 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından RT ile kombine grup anlamlı olarak üstün saptanmış olup bu grupta daha az hayatı tehdit eden toksisite görülmüştür. Ancak 10 yıllık tedavi sonuçları değerlendirildiğinde geç nüks sıklığı RT ve 3 siklus CHOP alan grupta daha yüksek saptanmış ve bu nedenle sağkalım oranı düşmüştür. Bu nedenle KT ile RT kombinasyonunun standart kullanımı tekrar tartışılır hale gelmiştir[63]. Bu nedenle GELA (Erişkin Lenfoma Fransız Çalışma Grubu) ekibi tarafından 60 yaşından ileri, evre I-II ve IPI skoru 0 olan iyi prognostik özellikteki agresif lenfoma tanılı 576 hasta, dört siklus CHOP rejimi ile dört siklus CHOP beraberinde TART alan grup olarak 2 kolda değerlendirilmiştir. Ortanca 7 yıl olan takip süresinde hastalıksız ve genel sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.6, p:0.5). Beş yıllık tahmini hastalıksız sağkalım sırası ile %61 ve %64, genel sağkalım ise %72 ve %68 bulunmuştur. Çalışmada evre II hastalık ve erkek cinsiyet kötü prognozla ilişkili görülmüştür[64]. Rituximab sonrasında erken evre DBBHL'da rutin RT tartışmalıdır. Ancak verilen KT rejimine göre değişmekle birlikte primer mediastinal B hücreli lenfomada sıklıkla RT uygulanmaktadır.

İleri evre DBBHL'da standart tedavi olarak sıklıkla CHOP rejimi kullanılır[65]. Ancak bu çalışmada görülen %44'lük yanıt oranı daha iyi tedavi açısından çalışmaları hızlandırmıştır. GELA grubu tarafından yaşlı agresif lenfomalı hastalarda ACVBP (doksorubisin, siklofosfamid, vindesin, bleomisin, prednizon, intratekal metotreksat) ve CHOP tedavileri karşılaştırıldığında, ACVBP tedavisinin üstünlüğü lehine saptamıştır[66]. Ancak düşük riskli hastalarda CHOP ile benzer etkinlikte olan m-BACOD ve ACVBP kıyaslandığında birbirlerine üstünlüklerinin gösterilmemesi bu çalışmanın değerini azaltmıştır[67].

Rituximab CD20 reseptörünü bloke eder ve DBBHL tedavisinde büyük etki yaratmıştır. GELA ve US Intergroup'un çalışmalarında da Rituximabsız rejimlere göre daha yüksek sağkalım elde edilmiştir.

2.2.3.2 *Burkitt Lenfoma'da Tedavi*

Burkitt Lenfoma'nın tüm evrelerinde KT kullanılmaktadır. DBBHL'da kullanılan CHOP KT, Burkitt Lenfoma için sıklıkla yeterli olmamaktadır[68]. Yüksek tümör proliferasyonu nedeniyle teorik olarak tümörün tekrar büyümesini önlemek için kısa aralıklı ve yoğun tedaviler kullanılabilir[69]. Özellikle KT'nin ilk siklusunda olmak üzere hidrasyon, bikarbonat, allopürinol, rasbukinaz gibi tedavilerle tümör lizis riskini önlemek için tümör yükünün fazla olduğu ilk siklusta rituximabın kullanılmasını önermemektedirler. Burkitt Lenfoma'da KT olarak, benzer ilaçları içeren BFM, LMB, CODOX-M/IVAC gibi birçok ilacın dönüşümlü kullanıldığı rejimler ve intratekal profilaksi önerilmektedir[70, 71]. Allojenik kök hücre nakli ise kötü sonuçlara sahip olması nedeniyle nüks olgularda tercih edilmelidir.

2.2.3.3 *Mantle Hücreli Lenfoma*

Yapılan çalışmalarda sonuç olarak modifiye hyperCVAD tedavisinin özellikle yaşlı hastalarda uygun olduğu görülmüştür[72]. CHOP tedavisine Rituximab'ın eklenmesi ile genel sağkalım değişmezken hastalıksız sağkalım ve tedaviye yanıt oranlarında artış görülmüştür[73].

Yüksek doz KT ve otolog kök hücre nakli ile yapılan çalışmaların sonuçları ümit vericidir ve sağkalımı uzatabilmektedir.

Transplantasyon öncesi indüksiyon tedavisinde sitarabinin rolü net olmamakla beraber çalışmalarda CHOP ile sitarabin ve rituximab kullanımının, sitarabin içeren DHAP (dexametasone, yüksek doz sitarabin, sisplatin) rejiminin başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir[74, 75].

Nüks veya dirençli hastalıkta proteozom inhibitörü olan Bortezomib ile yapılan 155 hastanın olduğu çok merkezli bir çalışmada %33 yanıt oranı ve %8 tam yanıt görülmüştür[76]. Pleotrofik etkilere sahip immünmodülatör ajan olan Lenalidomid'in Rituximab Bortezomib ve Deksametazon kombinasyonu [77-79] ve yeni bir

proteozom inhibitörü olan Karfilzomib'in etkileri üzerinde çalışmalar [80] devam etmektedir. Alkilleyici ajanlardan Bendamustin'in özellikle Rituximab ile beraber kullanıldığında olumlu etkileri saptanmıştır[81].

2.2.3.4 Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Tedavisi

CD30 pozitifliği ile karakterize olan T hücreli bir lenfomadır ve diğer T hücreli lenfomalardan daha iyi tedavi sonuçları olan bir alt tiptir. Genellikle genç yaşlarda görülür ve %80 olguda gelişen t(2;5) translokasyonu sonucunda anaplastik lenfoma kinaz ekspresyonu (ALK) gerçekleşir[82]. ALK pozitif olanların prognozu, ALK negatif olanlara göre daha iyidir. Erişkinlerde CHOP bazlı tedavilerle, ALK negatif olgularda %35, ALK pozitif olgularda %65 yanıt alınmıştır[83]. Bu sebeple ALK pozitif olgularda ilk basamak tedavi olarak CHOP bazlı tedaviler önerilirken, nüks durumunda platin bazlı tedaviler ve otolog kök hücre nakli önerilmektedir [84].

2.3 Lenfomalarda Görüntüleme Yöntemleri

Lenfomalarda uygun tedavi yönteminin belirlenmesi için öncelikle hastalığın evrelemesinin yapılması gereklidir. Bu amaçla, birçok görüntüleme yönteminden faydalanılmaktadır.

2.3.1 Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri

USG, servikal, aksiler ve inguinal bölgeler gibi yüzeysel alanlar ile abdominal bölgenin değerlendirilmesi ve biyopsi kılavuzluğu amacıyla kullanılır. Tanısal değeri, abdominal görüntüleme sırasındaki gaz, yağlanma ve yapan kişiye bağımlı olmasından dolayı düşüktür[85].

MR, özellikle boyun bölgesinde olmak üzere BT'ye üstün olsa da, göğüs ve batin lenf nodlarında solunum artefaktları olabilmektedir[86]. MR, beyin ve iskelet sistemi tutulumunda, yumuşak doku kontrast çözümü gücü en yüksek görüntüleme yöntemi olması nedeniyle tercih edilir[87].

Yakın dönemde, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) lenfomayı da içeren çeşitli malignitelerin evrelemesi için PET/BT'ye, radyasyonsuz bir alternatif olarak kullanılmaktadır [88]. DAG, dokulardaki su dağılımı değişimlerini tanımlayan fonksiyonel bir MR'dır. Hiperselüler tümörler normal dokulara göre daha kısıtlı su difüzyonu gösterir. Bu durum DAG'de yüksek sinyal yoğunluğu olarak gösterilir. DAG-MR %97'ye kadar sensitiftir ve FDG tutan lenfomalarda, takip ve tedavi yanıtını değerlendirmede iyi bir alternatiftir [89, 90]. Tüm vücut DAG'de spesifik ekipmana gerek yoktur, BT'den daha uzun sürede çekim yapılmasına rağmen, PET/BT'den daha kısa çekim süresi ile hastalar tarafından iyi tolere edilir. Tüm vücut DAG MR, kabaca 18F-FDG PET/BT incelemesi ile eşit maliyettedir. Ayrıca MR, daha iyi yumuşak doku çözünürlüğü nedeniyle, intrakraniyal hastalık ve spinal kord

tutulumunu belirlemede yararlıdır. Toraksta, göğüs duvarı, vasküler, kardiyak, plevral ve brakiyal plexus tutulumunu belirlemede faydalıdır[91].

Evrelemede, en yaygın kullanılan BT, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir[92, 93]. Ancak, küçük lenf nodlarını saptamada ve ektranodal tutulumu göstermede yetersiz kalabilir. Tedavi sonrası çekilen BT'de malign dokunun fibrotik veya nekrotik dokudan ayrımını yapamaz. BT'nin nodal ya da ektranodal hastalıklardaki sensitivitesi %60-90 arasındadır[93].

BT'nin lenfoma hastalarını değerlendirmedeki kısıtlılıkları; normal boyutlu yapılardaki patolojik değişiklikleri tanımlayabilmesi, çevre doku ile iyi kontrast tutumayan lezyonları, kemik iliği gibi ektranodal hastalık bölgelerini ve tedavi sonrası rezidüel kitledeki tümör hücre aktivitesini gösteremeyişidir.

Bu nedenle FDG-PET ile fonksiyonel görüntüleme, tedavi sonrası hastayı yeniden evrelemede radyolojik görüntüleme yöntemlerinden daha sık kullanılmaya başlamıştır[94].

HL'nin evrelendirilmesinde FDG-PET taraması birçok çalışmada değerlendirilmiş, bu çalışmaların hemen hepsinde PET-BT ile hastanın evresinin değiştiği gösterilmiştir. Evrede çoğunlukla artış görülmektedir. Evrelemedeki bu değişikliğin önemi, uygulanacak tedavideki farklılıktan kaynaklanır. Naumann ve arkadaşlarının HL tanılı hastalarda FDG PET'in hastaların tedavi kararları üzerindeki etkisini araştırmış, 88 HL hastasının 18'inde (%20) FDG PET ile hastalık evresinin değiştiğini, bunun sonucunda 16 hastada (%18) tedavi değişikliğine gidildiğini tespit etmişlerdir. Evrelemedeki bu değişiklik, 9 hastada daha yoğun tedaviyi gerektirirken, 7 hastada tedavinin hafifletilmesine yol açmıştır[95].

Ektranodal hastalığın saptanmasında PET BT'nin tek başına BT'ye üstünlüğü gösterilmiştir. Moog ve arkadaşları tarafından 81 hastada PET BT sonuçları değerlendirilmiş, BT'de saptanmayan 24 ektranodal bölgede PET BT ile hastalık tespit edilmiştir[96].

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

2.3.1.1 PET BT

Son 15 yılda kombine PET CT, agresif lenfomaların görüntülenmesinde önem kazanmıştır. FDG kullanılarak yapılan PET-CT, başlangıçtaki evrelemede ve tedavi sonunda cevap değerlendirmede köşe taşı oluşturmaktadır. Birkaç siklus

kemoterapiden sonra çekilen interim PET-CT, riskli tedavi stratejilerinde kullanılmak üzere, klinik çalışmalarda aktif olarak araştırılmaktadır [97].

FDG-PET/BT'nin lenfomalı hastaların yönetiminde rolü ve etkisi lenfoma subtipine göre değişmektedir. Literatürün çoğu HL ve DBBHL üzerine odaklanmış durumdadır ve diğer subtipler için de geliştirilmektedir [98].

Neredeyse tüm lenfoma subtipleri FDG tutar. Bu tutulum indolent lenfomalarda düşük seviyede iken, agresif lenfomalarda yüksek seviyelerdedir[99, 100]. NHL'lı 97 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, indolent lenfomalılarda SUVmax 2.3-13.0 arasında iken, agresif lenfomalarda 3.2-43.0 arasında bulunmuştur. SUVmax sınırı 10 olarak alındığında, indolent ve agresif NHL %71 sensitivite ve %81 spesifitede ayrılmıştır. Bu durumdaki gibi SUVların indolent ve agresif lenfomaların örtüşmesi nedeniyle, FDG-PET/CT histolojik değerlendirmenin yerine geçemez fakat biyopsilere öncülük edebilir.

FDG-PET/BT 'nin biyopsilere öncü olması, indolent lenfomadan agresif lenfomaya geçiş olmasından şüphelenildiği durumda daha önemlidir. Bu durumda indolent lenfomada diğer alanlara göre bir alanda, orantısız şekilde yüksek FDG tutulumu olmaktadır. SUV için yukarıda belirtildiği gibi birçok sınır değer öne sürülmüş olsa da, genel olarak en iyi transformasyon göstergesi, SUV artışı ya da en yüksek ve en düşük tutulum arası SUV farkıdır. FDG-PET/BT, SLL/KLL hastalarında transformasyonu dışlamak için yüksek negatif prediktif değere (%97) sahiptir ve Foliküler lenfoma ile SLL/KLL'yi karşılaştırmak için daha yüksek sınır değere ihtiyaç vardır[98].

Her ne kadar en yaygın kullanılan görüntüleme olsa da, BT; normal boyutlu, lenfoma varolan lenf nodlarını ve kemik iliği tutulumunu ayırt edemez. FDG-PET evrelemenin doğruluğunu, hastalıklı daha fazla alanı tarayarak artırır. Tek başına Galyum görüntüleme veya BT'ye göre daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir[101-104]. FDG-PET'in lenfoma evrelemesindeki rolünü araştırmak için yapılan çalışmalar, NHL ve HL ya da sadece HL'lı hastaları içermektedir [101, 102, 104, 105]. Genel anlamda, FDG-PET %8-48 oranında klinik evrelemeyi değiştirerek, %3-45 oranında tedavi değişimine yol açmıştır. Bu çalışmalarda evrelemenin yükselmesi düşmesinden daha sıktır. HL'lı 186 hastayı içeren prospektif bir çalışmada[105], 156 hastada (%84), BT ve PET evreleme için uyumlu bulunmuş. Uyumsuz olan 30 hastanın (%16), 27'sinin evrelemesi, FDG-PET'te normal boyutlu lenf nodlarında ve ektranodal alanlarda hastalık saptanması nedeniyle yükselmiştir[105]. PET nedeniyle tedavide değişim bu çalışmada %7 oranında saptanmıştır.

FDG-PET/BT ile lenfoma evrelemesini araştıran bu çalışmaların en büyük kısıtlılıkları, karışık hasta toplulukları içermesi, PET/BT bulgularını doğrulayacak biyopsilerin yokluğu ve evreleme değişikliği ile tedavi değişikliği verilerinin

korelasyonunun eksikliğidir. Yine de FDG-PET/BT, HL ve DBBHL'lılarda National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarına göre ilk yapılması gereken tetkikler arasındadır[106, 107].

PET'in BT ile birlikte kullanılması, lenfoma evrelemesinde, PET veya BT'nin tek başına kullanılmasına göre daha yüksek doğruluk oranına sahiptir[103, 105]. Oysa ki, PET'in yüksek kontrastlı BT (YKBT) ile kullanımı halen tartışmalıdır [108, 109]. 101 hastadan oluşan bir çalışmada, hem düşük doz PET/BT ve PET/YKBT'nin lenf nodlarında lenfoma taranmasındaki duyarlılığı benzerdir (%97) ve her ikisi de tek başına PET (%82) ve BT'den (%91) daha iyidir [109]. Yakın zamandaki 163 hastadan oluşan bir başka çalışmada, düşük doz PET-BT sonrası çekilen YKBT'nin %92 olguda hiçbir klinik etkisinin olmadığı ve %3 olguda belirgin etkisinin olduğu (2 hastada evrelemede yükselme ve 5 hastada derin ven trombozu tanısı) saptanmıştır [108].

2.3.1.1.1 Başlangıç Evrelemesinde Kemik İliği Tutulumunun Saptanması

Kemik iliği tutulumu HL'da %5-15 oranında ve NHL'da %20-40 oranındadır ve 5 yıllık genel sağkalımı olumsuz biçimde etkilemektedir [110-112]. Kemik iliği biyopsisi (KİB) ağırlı bir girişimdir ve standart iliyak crestten alınan biyopsiden uzakta fokal tutulum nedeniyle yanlış negatif olabilir ya da örnekler yetersizse sonuçsuz olabilir.

Yapılan birkaç çalışmada FDG PET/BT'nin lenfomada kemik iliği tutulumunu taramada en iyi görüntüleme olduğu gösterilmiştir [99, 113-115]. FDG PET/BT ve kemik iliği biyopsisi, kemik iliği tutulumunu göstermede yüksek konkordans (%80) oranına sahiptir [113, 116, 117]. Pozitif PET görüntüleme ve negatif KİB olan, uyumsuz olgularda, en sık sebepler, örnekleme hatası ya da reaktif kemik iliğine bağlı diffüz tutulumdur [113, 115-117]. HL tanılı 106 hastalık bir çalışmada, diffüz kemik iliği tutulumu genel olarak inflamatuarken, diffüz splenik tutulum daha çok lenfoma ile ilişkili bulunmuştur [118]. Kemik iliğinde negatif FDG PET ve pozitif biyopsi ise genelde az FDG tutan nodal hastalık (düşük dereceli lenfomalar) ve kemik iliğinin genel olarak düşük tutulumundan kaynaklanır [113, 115, 119].

FDG PET/BT'nin KİB ile yer değiştirmesi görüşü tartışmalıdır. Yakın zamandaki birkaç çalışmada, KİB'ne göre, daha fazla kemik iliği tutulumlu hastayı taraması ve hastanın evresini daha fazla yükseltmesi nedeniyle HL'da FDG PET/BT'nin, KİB'nden daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır [117, 120, 121]. Hatta bazı otörler, HL'lı çalışma yapılan hastalarda KİB'nden kaçınılabileceği sonucuna varmışlardır [122].

DBBHL'lı hastalarda, kemik iliği tutulumunda FDG PET/BT'nin KİB'nden daha iyi tanısal işlem olduğu, az sayıda çalışmada gösterilmiştir. 133 hastalık tek merkezli retrospektif bir çalışmada, KİB ile karşılaştırıldığında (%24, %80, %81), FDG PET/BT'nin daha yüksek sensitivite (%94), negatif prediktif değer (%98) ve doğruluğa

(%98) sahip olduğu görülmüştür [116]. Başka bir retrospektif çalışmada, kemik iliği tutulumunda PET BT sensitivitesi %94 iken, KİB'de %40 saptanmıştır. Her ikisi için spesifite %100'dür. Otörler, kemik iliğinde diffüz tutulum olanları, reaktif hematopoezden ayırmak dışında, KİB'nin DBBHL'lıları evrelemede ihmal edilebileceği sonucuna varmışlardır.

2.3.1.1.2 Tedavi Sonu Cevabının Değerlendirilmesi

Anatomik görüntülemede HL'da %80 ve NHL'da %40 rezidüel kitleler görülmektedir [123, 124]. BT'den farklı olarak, FDG PET/BT ile tedavi sonunda rezidü malign tümör fibrozisten ayırt edilebilir [125, 126]. 15 hastalık bir meta analizde, rezidüel kitlelerde aktif malignite tarama sensitivite ve spesifitesi HL'da %84 ve %90 ve NHL'da %72 ve %100'dür [127]. 19 hastalık başka bir meta analizde (18'i PET tabanlı, bir tanesi ise PET-BT tabanlı), tedavi sonunda, HL'da relaps tahmini için, FDG PET'in sensitivite ve spesifitesi %50-100 ve %67-100'dür. Agresif NHL için, %33-77 ve %82-100'dür [128]. Genel olarak, tedavi sonunda, rezidüel lenfoma taramak için, FDG PET'in, HL'da yüksek negatif prediktif değeri ve NHL'da yüksek pozitif prediktif değeri vardır [125]. Neredeyse tüm çalışmalarda, tedavi sonunda, FDG PET(/BT) ile HL ve NHL'da pozitif görüntülemenin kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, tedavi sonu negatif FDG PET(/BT)'nin, rezidüel kitlesi olana göre daha iyi sonlanımı vardır çünkü bu durum minimal rezidüel hastalığı dışlamaz [126].

2.3.1.1.3 FDG PET BT Tabanlı Yanıt Kriterleri

PET öncesi dönemde, 1999'da Uluslararası Çalışma Grubu (UÇG)'nun lenfoma yanıt kriterlerinde de ifade edildiği gibi, BT ile, lenf nodu kitlelerinin çapındaki değişiklikler tanımlanıyordu[129]. Retrospektif olmasına rağmen, agresif NHL'lı 54 hastalık önemli bir çalışmada, UÇG'nun kriterleri ve tedavi sonu FDG-PET'in birleştirilmesinin, sadece UÇG kriterlerine göre daha doğru yanıt değerlendirilmesini sağladığı gösterildi [130].

Bu bilgiden yola çıkarak, 2007'de UÇG yanıt kriterleri gözden geçirildi ve anatomik tabanlı kriterler, fonksiyonel görüntüleme tabanlı kriterlere dönüştürüldü [131]. Primer yanıt değerlendirme, tümörde FDG tutulumunun kalitatif görsel değerlendirilmesine dayandırıldı. Mediastinal kan havuzu, rezidüel kitleler için 2cm'den büyük olması ve zemin aktivitesi rezidüel nodların 2cm'den küçük olması ile karşılaştırıldı. Revize edilen UÇG kılavuzları, Lenfomada Uluslararası Harmonizasyon Projesi Görüntüleme Alt Komisyonu konsensusu ile birleştirilmiştir. Bu şekilde görüntü yorumlanması için daha spesifik kılavuzlar sağlanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: FDG-PET Değerlendirilmesinde Uluslararası Harmonizasyon Projesinin Önerileri

FDG-PET Değerlendirilmesinde Uluslararası Harmonizasyon Projesinin Önerileri (International Harmonization Project in Lymphoma 2007)
• Yerleşiminden bağımsız olarak ≥ 2cm boyutlu (orta veya büyük boyutlu), mediastinal kan havuzundan düşük veya eşit (orta veya hafif tutulum) ve diffüz FDG tutulumu olan rezidüel kitleler lenfoma açısından negatif düşünülmelidir.
• Aktif lenfomalı hastalarda genellikle mediastinal kan havuzundan artmış olarak orta veya yoğun düzeyde tutulum görülmektedir.
• Nodal alanlarda boyutları 2cm'den küçük olsa bile arka plandan yüksek tutulum varlığı lenfoma lehinedir.
• Akciğer tomografisinde ≥ 1.5 cm boyutunda ve mediastenden fazla tutulum olan görünüm akciğer tutulumu olarak yorumlanmalıdır.
• Karaciğer ve dalakta ≥ 1.5cm'den büyük boyutlu lezyonlarda bu organlardan daha yüksek veya eşit tutulum görülmesi lenfoma lehine yorumlanmalıdır. Ayrıca 1.5cm'den küçük lezyonlarda takip FDG-PET'te tutulum yüksek oranlarda devam ediyorsa yine lenfoma lehine yorumlanmalıdır.
• Sitokin almayan hastalarda olan diffüz dalak tutulumu lenfoma lehinedir.
• Çoklu odakta birden kemik iliğinde tutulum artışı lenfoma lehinedir. Ancak karaciğerden bile daha yüksek olabilecek diffüz kemik iliği tutulumu genellikle tedavi sonrası kemik iliği hiperplazisine bağlıdır.

2.3.1.1.4 Interim PET BT

Birçok çalışma, interim yani kemoterapiden 2-3 siklus sonra çekilen PET BT'nin prognostik değerini vurgulamaktadır [132-134]. Interim PET BT görüntüleme, toplum bazlı ve uzun süredir klinik araştırma ve hasta yönetimi için HL'da kullanılan IPS (Uluslararası Prognostik Skor)'dan daha güçlü bir öngörüye sahiptir [135]. Interim PET BT bir anlamda tümörün kemosensitivitesi hakkında bilgi verir. Bu açıdan klinik araştırmalarda çokça kullanılır.

2.3.1.1.5 Interim FDG PET BT Yorumlanması için Deauville Kriterleri

Interim PET-BT için görsel bazlı bazı kalitatif ölçümler kullanılmışsa da bunlar yanlış pozitif taramalar olarak sonuçlanmış. Interim PET BT yorumlanması konusunda deneyim arttıkça, pozitif demek için daha yüksek eşik değere ihtiyaç olduğu anlaşıldı. Çünkü tedavi etkilerinden dolayı devam eden inflamasyon mevcuttu.

Bu anlamda Deauville kriterleri 2009'da öne sürülerek, interim tanımlamasında şu sıralar yaygın olarak kullanılmaktadır [136, 137]. Deauville kriterleri, tümörün tutulumunu mediastinal kan havuzu ya da karaciğer tutulumu ile karşılaştıran 5 puanlık bir ölçümdür (Tablo 12). Deauville kriterlerinde, (pozitif/negatif tarama açısından) sınır puan rezidüel/rekürren hastalık riskine ya da klinik araştırmada sorulan spesifik soruya göre belirlenir. Örneğin, araştırma sorusu potansiyel olarak

küratif tedavinin düşük riskli HL'da sonlandırılması ise, interim FDG PET/BT hastalık yokluğu için spesifik olmalı ve sınır puan Deauville skoru 1 ve 2 veya 2 ve 3 arasında olmalıdır.

Interim PET BT'nin prognostik değeri Deauville kriterlerinde HL ve NHL için yakın zamanda gösterilmiştir [138-140]. Biggi ve arkadaşları Deauville kriterlerinin uluslararası tanımlama çalışmalarını 260 hastalık Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine ve Dacarbazine alan HL grubunda oluşturmuşlardır. Interim FDG PET/BT %83 hastada negatif (Deauville skoru 1-3) ve %17 pozitif (Deauville skoru 4-5) saptanmıştır. Negatif interim PET BT'si olanlarda 3 yıllık sağkalım %95 ve pozitif interim PET BT olan hastalarda %28 bulunmuştur [138].

Tablo 12 : Deauville 5 Puanlık Ölçüm

1. Tutulum yok
2. Tutulum ≤mediastinal kan havuzu
3. Tutulum > mediastinal kan havuzu fakat ≤ karaciğer
4. Tutulum orta > karaciğer
5. Tutulum belirgin > karaciğer

NCCN uyarlaması: Interim PET-BT'de skor 1-5a önceden tutulmuş alanlar ve 5b yeni tutulan alanlar içindir [107].

2.3.1.1.6 Indolen Lenfomalarda PET

Indolen lenfoma, çoğunluk tarafından tedavi edilemez olarak düşünülür ve relapslar kaçınılmazdır. Sonuç olarak, FDG PET/BT'nin indolen lenfomalı hastaların yönetimindeki etkisi daha düşüktür ve subtip'e göre değişir. Düşük dereceli lenfomaların içinde, FL en çok FDG tutan subtipken, SLL/KLL, MZL ve periferik T hücreli lenfoma en düşük FDG tutanlardır [141]. PET'in FL taramada sensitivitesi %94 iken, MZL ve SLL/KLL söz konusu olduğunda %71 ve %53'e düşer [141].

Indolen lenfomalar içerisinde, FDG PET/BT'in etkisinin en fazla olduğu, FL'dır. FL'da hastanın kendisi ile hastalar arasındaki FDG tutulum değişkenliği artmıştır [142]. SUVmax oranları 1.7'den 41.2'ye kadar değiştiği bildirilmiştir[142]. Erken evre FL'lı hastalarda (Evre I ve Evre II, bulky hastalık olmadan), tedavi seçimleri kemoterapili ya da kemoterapisiz, tutulu alan radyoterapisi ve immunoterapisini kapsar. FDG PET/BT, bu hastalarda ek hastalık alanlarını tarayarak, uygun tedavi seçimini sağlar. 45 hastalık biyopsi ile kanıtlanmış FL tanılı bir çalışmada, sadece BT ile karşılaştırıldığında, FDG PET/BT'nin daha fazla nodal ve ektranodal hastalık tarayarak, hastaların %11'inin erken evre hastalıktan ileri evre hastalığa geçirmiştir [143].

FL'da, KT sonrası FDG PET/BT'nin, FLIPI'den daha iyi prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. 121 hastadan oluşan bir çalışmada, tedavi sonu FDG PET çekilen 106 hastanın 83'ünde (%78) negatif ve 23 hastada (%22) pozitif saptanmıştır

[144]. Deauville skorunda sınır değer olarak 4 kullanıldığında, 2 yıllık progresyonsuz sağkalım negatif PET'i olanlarda %87 ve tedavi sonrası pozitif PET olanlarda %51 saptanmıştır [144]. 577 FL tanılı hastayı kapsayan 8 çalışma içeren bir meta-analizde, FDG PET(/BT), tedavi sonu tam yanıtlı hastaları tanımlamada sadece PET'ten daha etkili olduğu saptanmıştır[145]. FL'lı hastalarda interim FDG PET taslakları prognostik öneme sahiptir [144]. FL tanılı 6 siklus R-CHOP alan 121 hastadan oluşan prospektif bir çalışmada, Dupuis ve arkadaşları [144] , interim PET negatif olan hastalarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalımı %86 ve interim PET pozitif hastalarda %61 saptamışlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Ocak 2001- Ekim 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda HL ve NHL tanısı almış ve takip edilen 247 hasta alındı. Çalışmamız, 30.10.2014 tarih ve 1738-GOA protokol numaralı 2014/33-05 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

Hastalar, retrospektif olarak Hematoloji arşivi ve hastanemiz sisteminden incelendi.

Hastaların tanısı ve alt tanısı WHO'ya göre kaydedildi. Tanı evresi Ann Arbor evreleme sistemine göre I, II, III ve IV olarak ayrıldı. 38°C üzeri ateş yüksekliği, gece terlemesi ve son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10 ve üzeri kaybı B semptomu olarak adlandırıldı.

Hastalığın tanı tarihi, hastanın son görülme tarihi, ay olarak izlem süresi not edildi. Hastanın son durumu sağ ve exitus olarak ayrıldı.

Hastalığın tanı yeri servikal, supraklavikular, karaciğer, appendix, hiler, akciğer, aksiler, submandibuler, iliyak, kemik iliği, dalak, inguinal LAP ve diğer olarak ayrıldı.

PET var/yok olması, PET'te akciğer patolojisi var/yok olması, PET ve BT'de nodül, kitle, plevral kitle, kavite, plevral effüzyon, mediastinal LAP, hiler LAP, infiltrasyon olup olmadığı not edildi. PET'i olanlarda nodül, kitle, plevral kitle, kavite, plevral effüzyon, mediastinal LAP, hiler LAP, infiltrasyon SUVmax değeri ile patolojinin akciğerin sağ üst, sağ orta, sağ alt, sol üst, sol lingula, sol alt tarafında olup olmasına göre sıralandı.

Hastalık tanısı sürecinde girişim olup olmadığı, varsa Fiber Optik Bronkoskopi (FOB), transtorasik ince iğne biyopsisi, açık biyopsi, mediastinoskopi, torasentezden hangisinin yapıldığı not edildi. Girişim tanı sonucu lenfoma/lenfoma dışı olarak ayrıldı.

İlk tedavi sonrası akciğer patolojisindeki durumu, stabil/regresyon/progresyon olarak ayrıldı.

PET'i var ve nodüller eşlik ediyorsa nodülün en yüksek değeri, var olan tüm patolojilerden (nodül, infiltrasyon vs.) suvmax değeri not edildi. Regresyonu ve PET'i olanlarda sağkalım süresi ay olarak hesaplandı. BT'de nodül en yüksek çapı not edildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student T testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı, eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Post Hoc test olarak Bonferroni testi kullanıldı. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's Exact test kullanılarak analiz edildi. Sağkalım analizleri Kaplan Meier testi kullanılarak yapıldı, gruplar arası farklılıklar log-rank testi ile değerlendirildi. Parametrik veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, non parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunuldu.

İstatistiksel analizler SPSS programının 11.0 versiyonu ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Araştırmaya Ocak 2001- Ekim 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 247 hasta alındı. 193 hastanın tanı evresine kayıtlardan ulaşılabildi. 2 hastanın tanı yeri kayıtlardan saptanamadı. Hastaların 119'unda PET patolojisi mevcut olup, 128'inde PET patolojisi bulunmamakta ya da PET tetkiki yoktu.

Hastaların 107'si (%43.3) kadın, 140'ı (%56.7) erkekti. Hastaların 126'sı (%51) HL, 121'i (%49) NHL tanılıydı. HL tanılı 126 kişinin, 52'si kadın (%41.3) ve 74'ü (%58.7) erkekti. NHL tanılı 121 hastanın, 55'i (%45.5) kadın ve 66'sı (%54.5) erkekti.

HL tanılıların, 66'sı (%61.7) Nodüler Sklerozan, 33'ü (%30.8) Mix Selüler, 3'ü (%2.8) Lenfositten Fakir, 3'ü (%2.8) Nodüler Lenfosit Predominant ve 2'si (%1.9) Lenfositten Zengin HL alt tipindeydi(Tablo 13).

NHL tanılıların, 52'si (%43.3) Diffüz Büyük Hücreli, 37'si (%30.8) Foliküler, 11'i (%9.2) Periferik T Hücreli, 11'i (%9.2) Mantle Hücreli, 6'sı (%5) Splenik Marjinal Zon, 2'si (%1.7) MALT ve 1'i (%0.8) KLL/SLL alt tipindeydi (Tablo 14).

Tablo 13 : Hodgkin Lenfoma Tanılıların Cinsiyete ve Alt Tanıya Göre Dağılımı

	HODGKIN LENFOMA (n=126)	
CİNSİYET (K/E)	52 (%41.3) / 74 (%58.7)	
ALT TANI	Nodüler Sklerozan	66 (%61.7)
	Mix Selüler	33 (%30.8)
	Lenfosit Predominant	3 (%2.8)
	Lenfositten Fakir	3 (%2.8)
	Lenfositten Zengin	2 (%1.9)

Tablo 14 : Non Hodgkin Lenfoma Tanılıların Cinsiyete ve Alt Tanıya Göre Dağılımı

	NON HODGKIN LENFOMA (n=121)	
CİNSİYET (K/E)	55 (%45.5) / 66 (%54.5)	
ALT TANI	Diffüz Büyük Hücreli	52 (%43.3)
	Foliküler	37 (%30.8)
	Mantle	11 (%9.2)
	Periferik T Hücreli	11 (%9.2)
	Splenik Marjinal Zon	6 (%5)
	MALT Lenfoma	2 (%1.7)
	KLL/SLL	1 (%0.8)

MALT: mukozal ilişkili lenfoid doku KLL: kronik lenfositik lösemi SLL: küçük lenfositik lösemi

Tüm hastaların 21'i (%10.9) Evre IA, 9'u (%4.7) Evre IB, 46'sı (%23.8) Evre IIA, 15'i (%7.8) Evre IIB, 18'i (%9.3) Evre IIIA, 19'u (%9.8) Evre IIIB, 33'ü (%17.1) Evre IVA ve 32'si (%16.6) Evre 4B'ydi.

HL tanılı evresi mevcut olan 100 hastanın, 9'u (%9) evre IA, 6'sı (%6) evre IB, 31'i (%31) evre IIA, 12'si (%12) evre IIB, 8'i (%8) evre IIIA, 14'ü (%14) evre IIIB, 7'si (%7) evre IVA ve 13'ü (%13) evre IVB'ydi.

NHL tanılı evresi mevcut olan 93 hastanın, 12'si (%12.9) evre IA, 3'ü (%3.2) evre IB, 15'i (%16.1) evre IIA, 3'ü (%3.2) evre IIB, 10'u (%10.8) evre IIIA, 5'i (%5.4) evre IIIB, 26'sı (%28) evre IVA ve 19'u (%20.4) evre IVB'ydi (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların Evrelemeye Göre Dağılımı

EVRELER	HODGKIN LENFOMA	NON HODGKIN LENFOMA
IA	9 (%9)	12 (%12.9)
IB	6 (%6)	3 (%3.2)
IIA	31 (%31)	15 (%16.1)
IIB	12 (%12)	3 (%3.2)
IIIA	8 (%8)	10 (%10.8)
IIIB	14 (%14)	5 (%5.4)
IVA	7 (%7)	26 (%28)
IVB	13 (%13)	19 (%20.4)

222 hasta (%89.9) sağ olarak takip edilirken, 25 hasta (%10.1) exitus olarak kaydedildi.

60 hasta (%24.5) servikal LAP, 31 hasta (%12.7) supraklavikuler LAP, 3 hasta (%1.2) karaciğer, 1 hasta(%0.4) appendix'ten, 25 hasta (%10.2) hiler ve mediastinal LAP, 3 hasta (%1.2) akciğerden, 17 hasta (%6.9) aksiller LAP'tan, 2 hasta (%0.8) submandibuler LAP'tan, 5 hasta (%2) iliyak bölgeden, 3 hasta (%1.2) kemik iliği, 11 hasta (%4.5) splenektomiden, 34 hasta (%13.9) inguinal LAP'tan ve 50 hasta (%20.4) diğer yerlerden tanı aldılar.

HL tanılı hastaların 42'si (%33.9) servikal LAP'tan, 25'i (%20.2) supraklaviküler LAP'tan, 19'u (%15.3) hiler ve mediastinal LAP'tan, 11'i (%8.9) inguinal LAP'tan, 6'sı (%4.8) aksiller LAP'tan, 5'i (%4) iliyak bölgeden, 3'ü (%2.4) splenektomiden, 1'i (%0.8) karaciğerden, 1'i (%0.8) akciğerden, 1'i (%0.8) submandibular LAP'tan ve 10'u (%8.1) diğer bölgelerden tanı almıştır.

NHL tanılı hastaların 23'ü (%19) inguinal LAP'tan, 18'i (%14.9) servikal LAP'tan, 11'i (%9.1) aksiller LAP'tan, 8'i (%6.6) splenektomiden, 6'sı (%5) supraklaviküler LAP'tan, 6'sı (%5) hiler ve mediastinal LAP'tan, 3'ü (%2.5) kemik iliğinden, 2'si (%1.7) karaciğerden, 2'si (%1.7) akciğerden, 1'i (%0.8) appendix'ten ve geri kalan 40'ı (%33.1) diğer yerlerden tanı almıştır.

PET'i olan 119 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 81'inde PET patolojisi vardı(%68.1). 20 hastanın tanı anında PET'te nodülü vardı(%16.8). 8 hastada tanı anında PET'te kitle vardı(%6.7). 1 hastada tanı anında PET'te plevral kitle bulunmaktaydı(%0.8). Hiçbir hastada PET'te kavite saptanmadı. Tanı anında 5 hastada PET'te plevral effüzyon vardı(%4.2). 70 hastada PET'te tanı anında mediastinal LAP vardı(%58.8). 4 hastada PET'te infiltrasyon vardı(%3.4) (Tablo 16).

Tablo 16: Hastalardaki PET Patolojilerinin Dağılımı

	HODGKIN LENFOMA (n=79)	NON HODGKIN LENFOMA (n=40)
<i>PET Patolojisi Olan</i>	59 (%74.7)	22 (%55)
<i>Nodül</i>	11 (%13.9)	9 (%22.5)
<i>Kitle</i>	6 (%7.6)	2 (%5)
<i>Plevral Kitle</i>	saptanmadı	1 (%2.5)
<i>Plevral Effüzyon</i>	2 (%2.5)	3 (%7.5)
<i>Mediastinal Lenfadenopati</i>	50 (%63.3)	20 (%50)
<i>Hiler Lenfadenopati</i>	24 (%30.4)	6 (%15)
<i>İnfiltrasyon</i>	2 (%2.5)	2 (%5)
<i>Kavite</i>	saptanmadı	saptanmadı

14 hastada PET'te nodül SUV tutulumu vardı(%11.8). PET'te kitle SUV tutulumu olan 7 hasta mevcuttu (%5.9). 1 hastada PET'te plevral kitle SUV tutulumu vardı(%0.8). PET'te kavitede SUV tutulumu hiçbir hastada yoktu. PET'te plevral effüzyon SUV tutulumu 1 hastada vardı(%0.8). Hiler LAP'de SUV tutulumu 28 hastada vardı(%23.5). İnfiltrasyonda SUV tutulumu 4 hastada vardı(%3.4).

PET'i olan HL'lı 79 hastanın 59'unda (%74.7) PET patolojisi varken, NHL tanılı PET'i olan 40 hastanın 22'sinde (%55) PET'te patoloji mevcuttu.

PET'i olan HL tanılı hastaların 11'inde (%13.9) nodül saptanmıştır. NHL'da ise 9 hastada (%22.5) mevcuttu. HL'lıların 7'sinde (%8.9) ve NHL'lıların 7'sinde (%17.5) nodülde SUV tutulumu saptandı.

HL'lı hastalarda PET'de kitle 6 hastada (%7.6) varken, NHL'da 2 hastada (%5) kitle saptanmıştır. HL'da kitlede SUV tutulumu 5 hastada (%6.3) ve NHL'da 2 hastada (%5) idi.

HL'da PET'de plevral kitle saptanmamıştır. NHL'da ise plevral kitle 1 kişide (%2.5) saptanmıştır. NHL'da plevral kitle SUV tutulumu 1 hastada (%2.5) vardı.

NHL ve HL tanılı hastaların her ikisindeki hasta grubunda bu çalışmada PET'te kavite saptanmamıştır. Bu nedenle SUV tutulumu da söz konusu değildir.

HL tanılı hastaların 2'sinde (%2.5) ve NHL'lıların ise 3 tanesinde (%7.5) PET'de plevral effüzyon saptanmıştır. HL'da plevral effüzyon FDG tutulumu hiçbir hastada saptanmadı, NHL'da ise 1 hastada (%2.5) saptandı.

PET'de mediastinal LAP, HL'lı hastaların 50'sinde (%63.3) ve NHL'lı hastaların 20'sinde (%50) olarak hesaplandı. SUV tutulumu HL'lıların 46'sında (%58.2) ve NHL'lıların 18'inde (%45) saptandı.

PET'de hiler LAP, HL'lıların 24'ünde (%30.4) ve NHL'lıların 6'sında (%15) saptandı. FDG tutulumu ise HL'da 22 hastada (%27.8) ve NHL'da 6 hastada (%15) mevcuttu.

PET'de infiltrasyon, HL'da 2 hastada (%2.5) ve NHL'da 2 hastada (%5) olarak saptandı. İnfiltrasyonda FDG tutulumu HL'da 2 hastada (%2.5) ve NHL'da 2 hastada (%5) saptandı.

237 hastanın tanı anında BT'si vardı. 159 hastada BT patolojisi mevcuttu (%67.1). BT'de nodül 58 hastada(%24.5), BT'de kitle 15 hastada vardı(%6.3). BT'de plevral kitle hiçbir hastada yoktu. BT'de kavite 1 hastada (%0.4), BT'de plevral effüzyon 20 hastada vardı (%8.4). BT'de mediastinal LAP 131 hastada vardı (%55.3). 14 hastada BT'de infiltrasyon mevcuttu(%5.9).

BT'de patoloji, HL'lı BT'si olan 116 hastanın 88'inde (%75.9) varken, NHL tanılı BT'si olan 121 hastanın hiçbirinde yoktu.

BT'de nodül HL'lı hastaların 29'unda (%25) ve NHL'lı hastaların 29'unda (%24) mevcuttu.

BT'de kitle HL'lı hastaların 9'unda (%7.8) ve NHL'lıların 6'sında (%5) vardı.

BT'de plevral kitle her iki hasta grubunda da saptanmadı.

BT'de kavite HL'da 1 hastada (%0.8) saptanırken, NHL tanılı hastalarda saptanmadı.

BT'de plevral effüzyon HL tanılıların 6'sında (%5.2) ve NHL'lıların 14'ünde (%11.6) saptandı.

BT'de mediastinal LAP, HL'lıların 70'inde (%60.3), NHL'lıların 61'inde (%50.4) saptandı.

BT'de infiltrasyon, HL'da 11 hastada (%9.5) ve NHL'da 3 hastada (%2.5) vardı.

24 hastada akciğerin sağ üst lopta(%10), 13 hastada sağ orta lopta(%5.4), 19 hastada sağ alt lopta(%7.9), 17 hastada sol üst lopta(%7.1), 3 hastada sol lingulada(%1.3), 17 hastada sol alt lopta patoloji mevcuttu(%7.1).

HL'ların, 13'ünde (%11) sağ üst lop, 6'sında (%5.1) sağ orta lop, 11'inde (%9.3) sağ alt lop, 11'inde (%9.3) sol üst lop, 2'sinde (%1.7) sol lingula ve 13'ünde (%11) sol alt lop tutulumu vardı.

NHL'lıların ise, 11'inde (%9.1), 7'sinde (%5.8) sağ orta lop, 8'inde (%6.6) sağ alt lop, 6'sında (%5) sol üst lop, 1'inde sol lingula (%0.8) ve 4'ünde (%3.3) sol alt lop tutulumu vardı.

Hastaların 53'üne girişim uygulanmıştı (%21.5). 30 hastaya FOB (%12.2), 8 hastaya transtorasik ince iğne biyopsisi (%3.3), 2 hastaya açık akciğer biyopsisi (%0.8), 26 hastaya mediastinoskopi (%10.6), 6 hastaya torasentez yapılmıştı (%2.4). Hastaların girişim tanısı sonrası 30'unda tanı lenfoma tanısı elde edilmişti (%57.7).

Girişim, HL'lıların 29'una (%23.2) yapılmıştı. HL'da FOB 12 kişiye (%9.6), transtorasik ince iğne biyopsisi (TTİİB) 3 kişiye (%2.4), açık biyopsi 1 hastaya (%0.8), mediastinoskopi 20 hastaya (%16), torasentez 2 hastaya (%1.6) uygulanmıştı.

NHL'da ise girişim hastaların 24'üne (%19.8) yapılmıştı. FOB, 18 hastaya (%14.9), TTİİB 5 hastaya (%4.1), açık akciğer biyopsisi 1 hastaya (%0.8), mediastinoskopi 6 hastaya (%5) ve torasentez ise 4 hastaya (%3.3) uygulanmıştı (Tablo 17).

Tablo 17: Hastalara Yapılan Girişimler ve Sayıları

GİRİŞİM TİPİ	HODGKIN LENFOMA (n=29)	NON HODGKIN LENFOMA (n=24)
FİBEROPTİK BRONKOSKOPI	12 (%9.6)	18 (%14.9)
TTİİB	3 (%2.4)	5 (%4.1)
AÇIK AKCİĞER BİYOPSİSİ	1 (%0.8)	1 (%0.8)
MEDİASTİNOSKOPI	20 (%16)	6 (%5)
TORASENTEZ	2 (%1.6)	4 (%3.3)

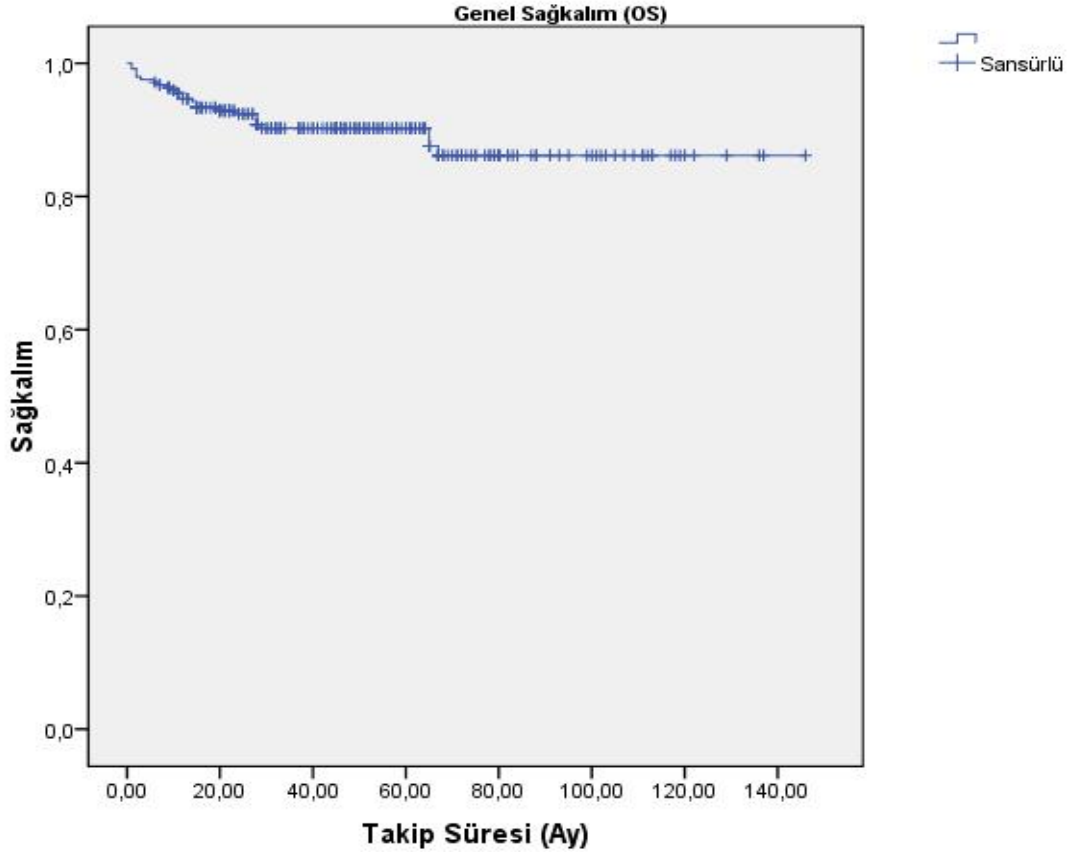
TTİİB: transtorasik ince iğne biyopsisi

Tedavi sonrası 128 hastanın akciğer bulgusu regrese (%52.2), 109 hastanın stabil (%44.5) ve 8 hastanın progrese (%3.3) saptandı. Akciğer tutulumu açısından HL'da 43 hasta stabil (%34.7), 74 hasta regrese (%59.7) ve 7 hasta progrese (%5.6) olarak seyretti. NHL tanılılarda ise 66 hasta stabil (%54.5), 54 hasta regrese (%44.6) ve 1 hasta progrese (%0.8) seyretti.

Değerlendirmeye alınan hastaların 126'sı HL ve 121'i NHL tanılıydı. HL'lıların 107'sinin alt tipi ve NHL tanılıların 120'sinin alt tipi belliydi. HL'lıların 100'ünün ve NHL'lıların 93'ünün tanı evresi değerlendirmeye alınabildi. HL'lılarda 79'unun ve NHL'lılarda 40'ının PET'i mevcuttu. BT, HL'lıların 116'sında ve NHL'lıların 121'inde mevcuttu. Girişim tanısı HL'lıların 28'inde ve NHL'lıların 24'ünde mevcuttu.

HL tanılı 126 hastanın 116'sı (%92.1) takip sürecinde sağ iken, 10'u (%7.9) ex olmuştur. NHL tanılı 121 hastanın 106'sı (%87.6) sağ iken, 15'i (%12.4) ex olmuştur.

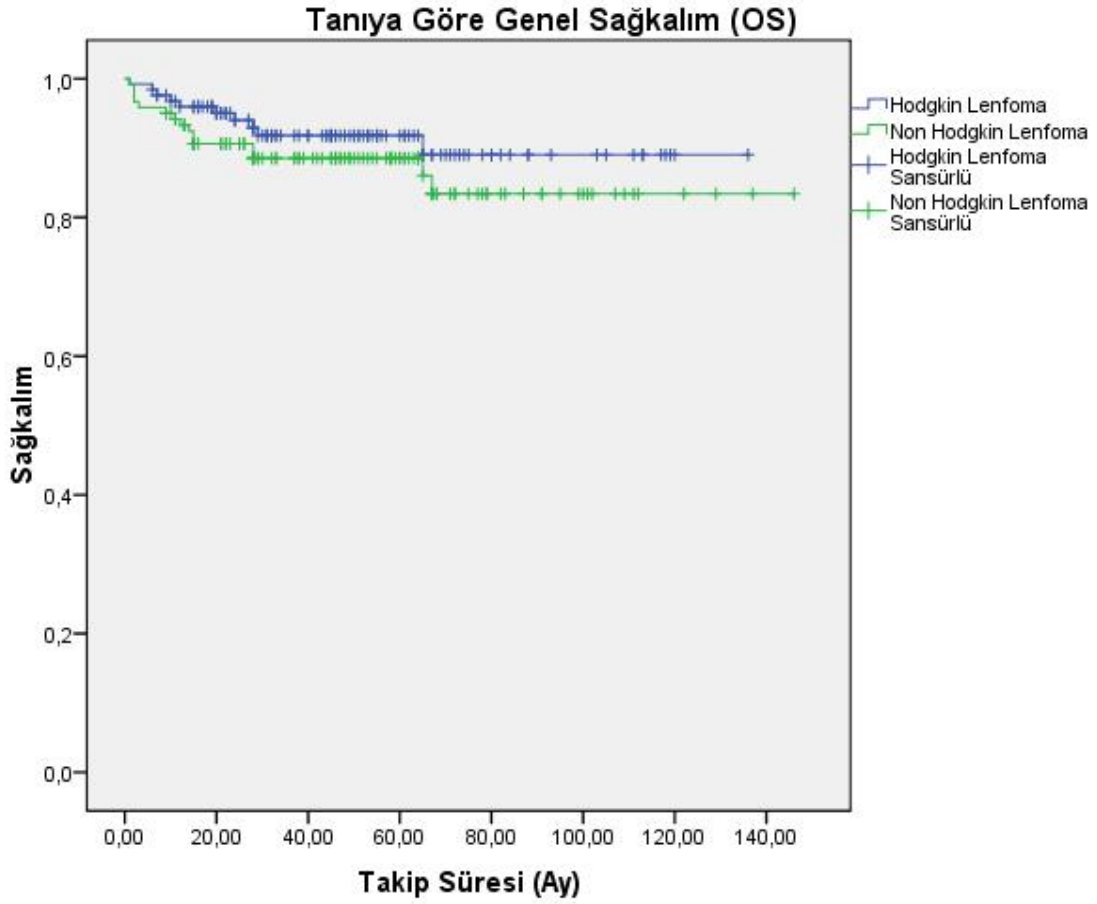
Çalışmaya toplamda dahil edilen 247 hastanın 25'i exitus ile sonlanmış olup, 5 yıllık sağkalım %90.2 ve 10 yıllık sağkalım %86.2 saptandı. Ortalama sağkalım 129,8 ay hesaplandı (123,6-135,9). Median sağkalıma erişilemedi (Şekil 1).



Şekil.1: Genel Sağkalım

HL tanılı 126 hastanın 10'u ve NHL tanılı 121 hastanın 15'i exitus ile sonuçlandı. Median takip süresi ortalama 45 aydı.

HL tanılı hastaların 5 yıllık sağkalımı %91,8, 10 yıllık sağkalımı %89 saptandı. NHL'da 5 yıllık sağkalım %88,5 ve 10 yıllık sağkalım %83,4 saptandı. HL tanılı hastaların ortalama sağkalımı 124,2 ay ve NHL'da 126,4 ay hesaplandı. Sonuç olarak HL ile NHL arasında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0,276$) (Şekil 2).



Şekil 2: Tanıya Göre Genel Sağkalım

Nodüler sklerozan HL tanılı 66 hastanın 3'ü, 33 mix selüler HL tanılı hastanın 1'i, lenfositten fakir HL tanılı hastadan 2'si exitus ile sonlandı. Lenfosit predominant nodüler HL tanılı 3 hasta ve lenfositten zengin HL tanılı 2 hasta izlem sırasında sağ olarak takip edildi. HL hastalarının patolojik tanı açısından değerlendirildiğinde aralarında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı.

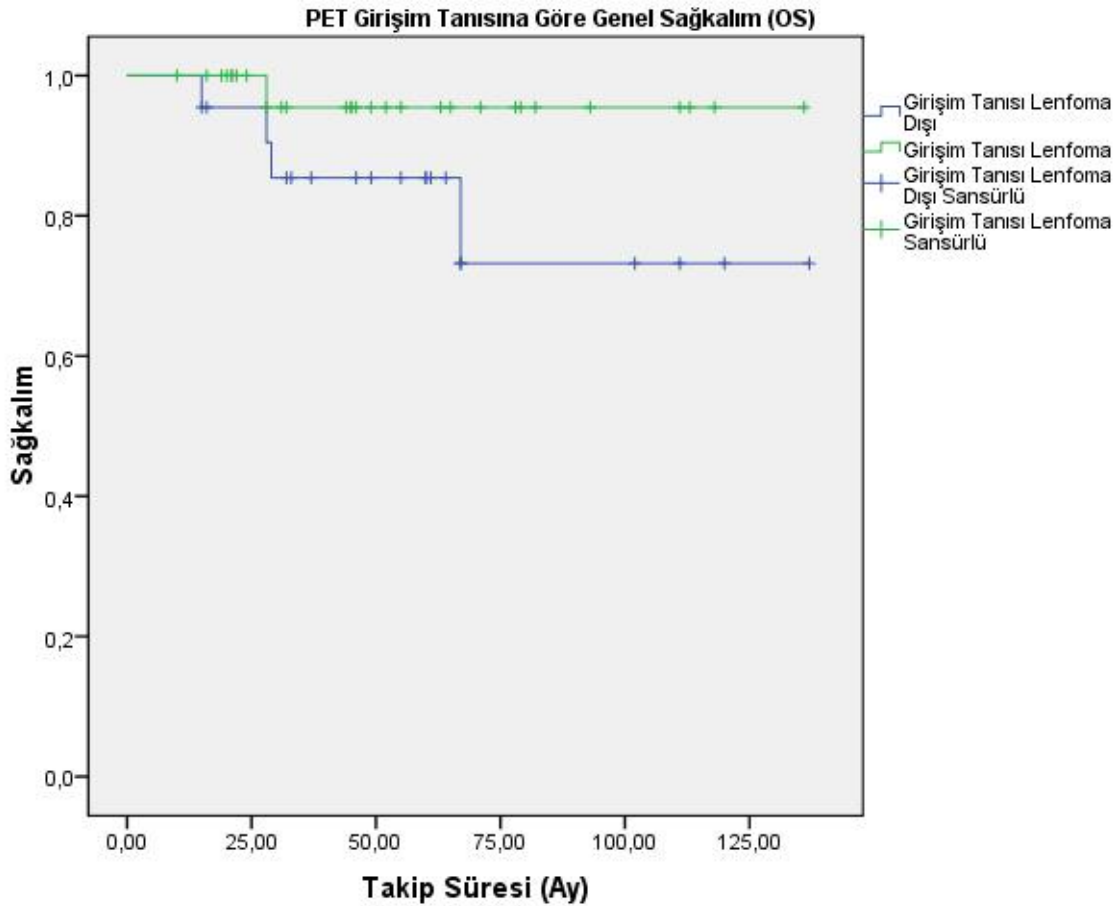
Nodüler sklerozan HL tanılı hastaların 5 yıllık sağkalımı %96,5, 10 yıllık sağkalım %91,4'tü. Mix selüler tip HL'da 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım %97'ydi. Lenfositten fakir tip HL'da 5 yıllık sağkalım %66,7'ydi. Lenfositten fakir tipte sağkalım oldukça kısaydı.

Splenik marjinal zon NHL tanılı hastaların 5 yıllık sağkalımı %66,7'ydi. Foliküler NHL tanılı hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalımı %94,2'ydi. Mantle hücreli NHL tanılı hastaların 5 yıllık sağkalımı %90,9'du. DBBHL tanılı hastaların 5 yıllık sağkalımı

%87,3 ve 10 yıllık sağkalımı %82,4'tü. Periferik T hücreli NHL tanılı hastaların 5 yıllık sağkalımı %60,6'ydı.

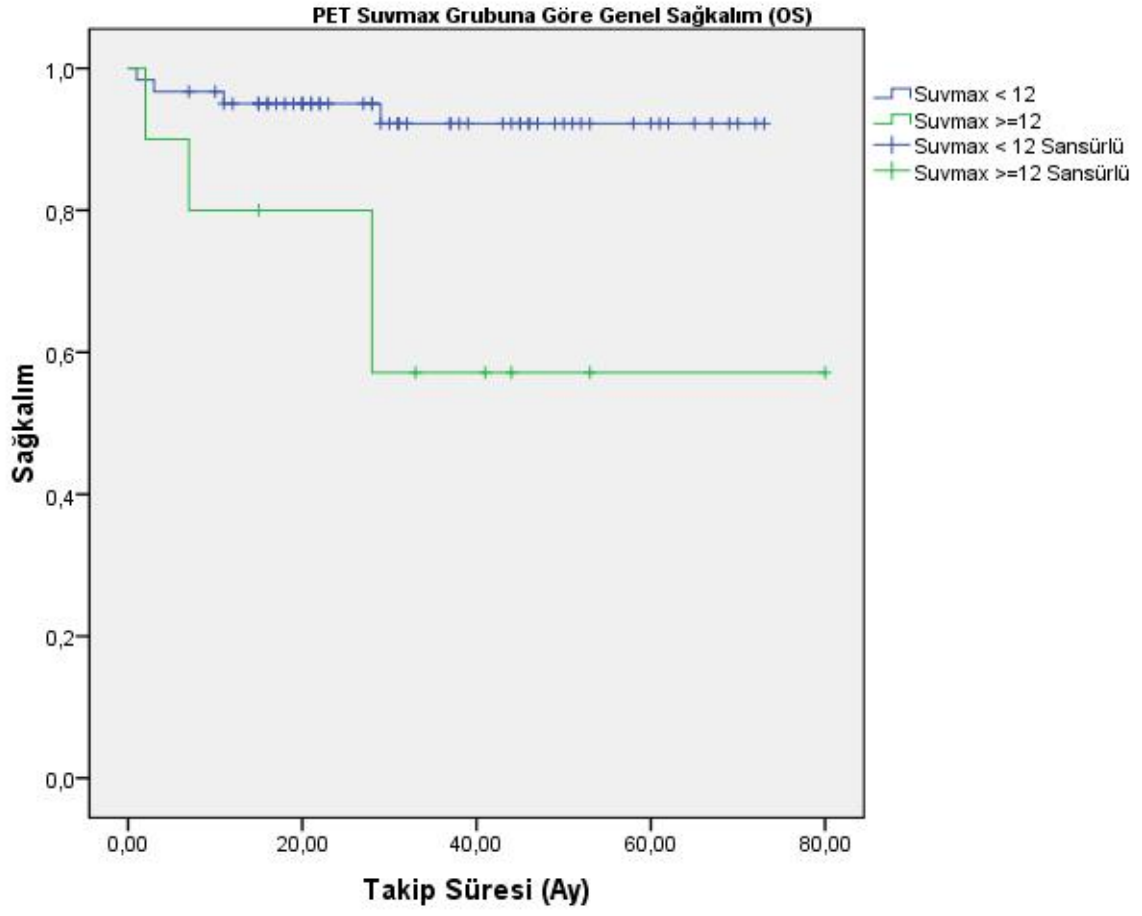
Girişim tanısı lenfoma dışı olan 22 hastanın 6'sı stabil (%27,3), 15'i regrese (%68,2) ve 1'i (%4,5) progrese olmuştur. Girişim tanısı lenfoma olan 30 hastanın 27'si regrese (%90) ve 3'ü (%10) progrese olmuştur.

Girişim tanısı lenfoma dışı olanların 5 yıllık sağkalımı %85,4 ve 10 yıllık sağkalımı %73,2'ydı. Girişim tanısı lenfoma olanların 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalımı %95,5'tu. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,118$) (Şekil 3).



Şekil.3: Girişim Tanısına Göre Genel Sağkalım

En yüksek suvmax değeri 12'nin altında olan 61 hastanın 4'ü ve en yüksek suvmax'ı 12 ve üzerinde olan 10 hastanın 4'ü ölmüştür. En yüksek suvmax'ı 12'nin altında olanların 5 yıllık sağkalımı %92,2 ve en yüksek suvmax'ı 12 ve üzerinde olanların 5 yıllık sağkalımı %57,1 saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur ($p=0,003$) (Şekil 4).



Şekil.4: PET'te SUVmax'a Göre Sağkalım

6. TARTIŞMA

ABD’de NHL, yeni tanı konan kanserlerin %4,2’sini oluşturur[146]. Erkek ve kadınlarda, ABD’de en sık tanı konulan 7. kanserdir[147]. NHL, iki ayrı lenfosit tiplerinden kaynaklanan (B ve T lenfosit) ve çeşitli farklılaşma basamaklarında olan heterojen malignite grubudur[148]. NHL’ların %60-75’i lenf nodları, dalak ve kemik iliği gibi lenfoid dokulardan gelişir ya da burada presente olur ya da herhangi bir dokudan kaynaklanabilir[50]. NHL’nın insidans oranları 1970 ve 1990 yılları arasında ikiye katlanmış ve 1990 sonlarında genel popülasyona göre stabilize olmuştur[149]. Artışlar, beyaz ırk, erkekler, yaşlılar ve extranodal bölgelerde NHL tanısı alanlarda olmuştur. Son 20 yıldaki yoğun araştırma çalışmaları sonucunda, çevresel etkilerin ve etyolojik varyasyonların NHL subtiplerinde etkili olduğunu göstermiştir[147].

Batı ülkelerinde NHL, kanserler içerisinde %3-4 oranında görülürken, Türkiye’de bu oran %8 ve Ortadoğu ülkelerinde %12’dir[150, 151].

Ülkemizde NHL’nın Batı toplumuna kıyasla daha genç yaşta görüldüğü, tüm dünyada olduğu gibi erkeklerde daha sık olduğu, ektranodal tutulumun Batı’ya göre daha yüksek olduğu ve en sık rastlanan tipin DBBHL olduğu bildirilmiştir[57, 152, 153].

HL, ülkemizdeki tüm kanser vakalarının %1’inden sorumludur ve tüm lenfoma olgularının %26’sını oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda 7400 kişide saptanmaktadır[6].

Çalışmamızda, Ocak 2001- Ekim 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı’nda HL ve NHL tanısı almış ve takip edilen 247 hasta alındı. Bu hastaların WHO sınıflamasına göre histolojik alt tipleri belirlenerek, tanı yeri, hastaların akciğerdeki tutulumunun varolup olmayışı, PET/BT ve/veya toraks BT ile saptanması, akciğerin hangi bölgesinin tutulduğu, PET BT ile saptandıysa SUV tutulumu olup olmayışı ve en yüksek değeri, hastanın akciğerdeki tutulumuna yönelik girişimsel işlem yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa hangisinin yapıldığı, tedavi ile akciğer tutulumunun progresyon/regresyon/stabil seyri ile sağkalım ve genel sağkalıma etki eden faktörleri inceledik.

Ülkemizde HL’lı hastaların, tüm lenfomalı hastaların %23’ünü oluşturduğu, %38’inin kadın, %62’sinin erkeklerden oluştuğu tahmin edilmektedir[7]. Bizim çalışmamızda HL tanılı hastaların %41.3’ü kadın ve %58.7’si erkekti. Bu açıdan literatür ile uyumluydu. Tüm lenfomalı hastaların %51’i HL tanılıydı.

Literatüre benzer şekilde Lenfositten Fakir HL, Lenfositten Zengin HL ve Nodüler Lenfosit Predominant HL, diğer histolojik tiplere göre daha az sıklıkta saptandı.

Gelişmiş ülkelerde NS HL, HL tanılı hastaların yarısından fazlasını oluştururken, miks selüler HL, gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde daha siktir[154]. Bizim

çalışmamızda, HL tanılıların %61.7'si Nodüler Sklerozan tipte, %30.8'i mix selüler tipteydi.

Hastalarımızın %58'i erken evre HL'lıydı(Evre I-II). En sık Evre IIA saptandı. Bu açıdan literatür ile uyumlu sonuçlara ulaşıldı.

Ülkemizde Coşkun ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, erken evre HL'da, 5 yıllık genel sağkalım %90 ve hastalıksız sağkalım oranı ise %55 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise, 5 yıllık sağkalım %91.8 ve 10 yıllık sağkalım %89 saptandı. 5 yıllık sağkalım literatürle uyumluydu[155].

NHL'da erkek üstünlüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Erkek/kadın oranı, ABD'de 1.43, Avrupa'da 1.23, İskandinav'da 1.12, Avusturya'da 1.52, Yunanistan'da 1.16, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 1.7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda erkek kadın oranı 1.2 saptanmış olup literatüre uygundur.

Ann Arbor evreleme sistemi ile değerlendirildiğinde, ABD, Avrupa, Asya ve ülkemizdeki verilere göre, NHL tanılı hastaların tanı konulduğunda %45-54'ü ileri evrededir[57, 152, 153, 156, 157]. Kendi çalışmamızda ise, hastalarımızın %52,8'i ileri evre (Evre III ve IV) saptanarak literatürle uyumlu bulundu.

NHL alt tipleri içerisinde değerlendirildiğinde, en sık görülen tip DBBHL olup erişkin tip NHL'ların %30-40'ını oluşturur[147]. Türkiye verilerine göre ise DBBHL, tüm NHL'ların %38.3-66'sını oluşturmaktadır [57, 156, 157].Tedavi alan hastaların 5 yıllık sağkalımı %55'tir[158]. Bizim çalışmamızda, NHL tanılı hastaların %43,3'ü DBBHL tanılıydı. Bu açıdan literatürle uyumluydu. DBBHL tanılı hastaların 5 yıllık sağkalımı %87.3 olarak bulunmuş olup literatürle uyumlu değildi.

Foliküler Lenfoma, Batı Avrupa ve ABD'de NHL'lıların %20-33'ünü oluşturan sık görülen bir tipidir. Bazı çalışmalarda median yaş 60 olup, kadın predominansı vardır[57, 147]. Bizim çalışmamızda ise, NHL'lıların %30,8'i foliküler lenfomaydı. Bu açıdan literatürle uyumluydu.

Mantle lenfoma, ABD'de NHL'ların %2-8'ini oluşturur ve 70'li yaşların hastalığıdır(median yaş 63)[147]. Bizim çalışmamızda mantle lenfomalılar %9,2'ydi.

Evrelemede en yaygın kullanılan BT, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir bir morfolojik görüntüleme yöntemidir. Ancak küçük lenf nodlarını saptamada ve ektranodal tutulumu göstermede yetersiz kalabilir[159]. Özellikle tedavi sonrası çekilen BT'de malign doku-fibrotik nekrotik ayrımı yapmak zordur ve bu nedenle, BT sonucu ile tedavi kararı alınamaz[93]. BT'nin nodal ve ektranodal hastalıklardaki sensitivitesi %60-90 arasında bildirilmiştir[160]. BT'nin lenfomalı hastaları değerlendirmede kısıtlılıkları; normal boyutlu yapılardaki patolojik değişikliklerin tanımlanması, çevre doku ile iyi kontrast tutmayan lezyonlar, kemik iliği gibi

ekstranodal hastalık bölgeleri, tedavi sonrası rezidüel kitledeki tümör hücre aktivitesidir.

Bu nedenle PET FDG ile fonksiyonel görüntüleme, tedavi sonrası hastayı yeniden evrelemede radyolojik görüntüleme yöntemlerinden daha sık kullanılmaya başlanmıştır[126]. 18-F FDG tutulumunda 'standardised uptake value'(SUV) değeri kullanılır. Bu değer FDG'nin enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına göre düzeltilmesi ile elde edilen ve tümörün metabolik aktivitesini gösteren bir değişkendir[161].

Günümüzde PET BT, lenfomaların tedavi öncesi evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. PET BT ile diğer konvansiyonel yöntemleri (BT, Galyum 67 sintigrafisi) karşılaştıran erken çalışmalarda PET'in daha güvenilir bir teknik olduğu gösterilmiştir[162]. 60 lenfomalı hasta içeren bir çalışmada, başlangıç evrelemede PET kullanıldığında %8'e varan evre artışı gösterilmiştir[163].

Lewis ve arkadaşları tarafından 1990 yılında yapılan ve akciğerde lenfoma bulgularını araştırdıkları çalışmada, kitle ya da 1cm'den büyük kaviteli/kavitesiz kitle benzeri konsolidasyon ve hava bronkogramları, akciğer parankimini tutan sekonder ya da rekürren lenfomalardaki en sık bulgu olarak belirtilmiştir. Bu bulgu Lewis ve arkadaşlarının incelediği hastaların %68'inde mevcuttur. Bu kitlelerin çapı 1cm ile 8cm arası değişmektedir. Birçoğunun sınırları kaba olup NHL'da %93 ve HL'da %82'dir. Hava bronkogramları daha büyük kitlelerde sıktır [21]. Hare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık intratorasik görünüm, mediastinal LAP'tır [3].

Bizim çalışmamızda ise, lenfoma tanılı, tanı anında BT'si mevcut hastaların, %67.1'inde BT patolojisi mevcuttu. BT'de mediastinal LAP %55,3 oranında ve Hare ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi en sık görülen bulguydu. BT'de nodül hastaların %24,5'unda, BT'de kitle %6,3 hastada vardı. BT'de plevral kitle hiçbir hastada yoktu. BT'de kavite hastaların %0,4'ünde, BT'de plevral effüzyon hastaların %8,4'ünde vardı. BT'de infiltrasyon hastaların %5,9'unda bulunuyordu.

BT'de nodül HL'lıların %25'inde ve NHL'lı hastaların %24'ünde mevcuttu. Lewis ve arkadaşları HL'da %67 ve NHL'da %56 olarak saptamıştır. PET'te nodül toplamda %16,8 hastada mevcuttur. Bu durumda PET'te saptanamayan bazı nodüllerin sadece BT'de saptanabileceği sonucu çıkarılabilir ki, bu da literatürle uyumsuzdur.

BT'de kitle HL'lı hastaların %7.8'inde ve NHL'lıların %5'inde vardı. Lewis ve arkadaşları HL'da %80 ve NHL'da %56 saptamıştır. PET'te kitle hastaların %6,7'sinde mevcuttu.

BT'de kavite HL'da %0.8 saptanırken, NHL tanılı hastalarda saptanmadı. PET'te ise hiç kavite saptanmadı.

BT'de plevral effüzyon HL tanılıların %5.2'sinde ve NHL'lıların %11.6'sında saptandı. Lewis ve arkadaşları HL'da %40 ve NHL'da %44 saptamışlardır. PET'te ise bu oran %4,2'ydı.

BT'de mediastinal LAP, HL'lıların %60.3'ünde, NHL'lıların %50.4'ünde saptandı. Lewis ve arkadaşları HL'da %53 ve NHL'da %19 olarak saptamışlardır. Hare ve arkadaşları da çalışmamızdaki gibi HL'da mediastinal LAP'nin, NHL'dan daha fazla görüldüğünü ve ayrıca en sık bulgunun mediastinal LAP olduğunu belirtmişlerdir. Bu anlamda bulgumuz literatüre uygundur. PET'te mediastinal LAP ise %58,8'dir.

HL tanılı hastaların %7,9'u ve NHL tanılıların %12,4'ü takip sırasında exitus olmuştur.

HL tanılı hastaların %25,3'ünde ve NHL tanılı hastaların %45'inde olmak üzere toplam %70,3 hastada PET patolojisi varken, BT patolojisi hastaların toplamda %67,1'inde mevcuttu. Bu anlamda PET BT'nin daha hassas bir yöntem olduğu ve literatürde de bahsedildiği gibi yalnızca BT ile tanımlanamayan lezyonları da saptayabileceği açıktır.

En yüksek SUVmax'ı 12'nin altında olanların 5 yıllık sağkalımı %92,2 ve en yüksek SUVmax'ı 12 ve üzerinde olanların 5 yıllık sağkalımı %57,1 saptanmıştır. Bu da FDG tutulumu arttıkça prognozun kötüleştiği anlamına gelir ki literatürle uyumludur.

7. SONUÇ

Yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olmayan BT'deki ve PET BT'deki bulguların yüzdesinin oranıydı. Her ne kadar çalışmamızda hasta toplarken tarafsız olmaya çalıştıysak da, hastaların 2007 yılından önce takibine başlananlarda PET BT'sinin olmaması veya PET BT'si olanların kimi zaman dış merkezde tetkiklerinin olması ve sistemimize kayıtlı olmayışı nedeniyle bazı hastalar sadece BT ile değerlendirilebildi. Dolayısıyla toplanan hastaların bazılarının sadece BT'si, bazılarının da PET BT ve BT'si birlikte bulunmaktadır.

Hasta toplanırken, takibimizde olan hastaların sistemde yeterli tetkik ve bilgisi olması durumunda çalışmaya dahil edildi. Başlangıç ve/veya takip PET BT ve/veya BT'si kayıtlı olmayanlar çalışmada değerlendirilmedi. Bu anlamda bazı sonuçların literatürle uyumlu çıkmaması doğaldır.

Hastaların akciğerdeki patolojileri saptanırken, akciğer fonksiyonunun KT öncesi ve KT sonrası değerlendirilmesinin önemli bir göstergesi olan solunum fonksiyon testi (SFT)'nin de göz önünde bulundurulması faydalı olabilecektir. Hem hastalık hem de tedavi yan etkisi için SFT yapılması ve yapılmışsa sisteme kaydedilmesi, bu anlamda daha yararlı olacaktır. Dokuz Eylül Üniversitesi'nde herhangi bir şekilde SFT yapılan hastaların SFT'si sistemimizde görülememektedir. Bu açıdan, sistemimizde ve uygulamamızda düzenleme yapılması gerekmektedir.

Akciğere toksik yan etkileri olan ajanların, olası bir SFT kısıtlılığı durumunda verilmemesi ya da kısıtlı dozda verilmesi gündeme getirilebilir.

Ayrıca akciğer patolojisinin bu kadar sık görülmesinden yola çıkarak, hastanın tutulan lenf nodu bölgesi ya da organını sık değerlendirmenin yanında, akciğer bulgularını da göz önünde bulundurarak takip etmek faydalı olacaktır.

Takibimizden çıkanların bir kısmı takibini başka bir yerde devam ettiren ya da takip dışı kalan hastalardı. Bu hastaların son görülme durumu sisteme ex/yaşıyor olarak kaydedildi. Dolayısıyla dışarıda takip edilenlerden exitus olanlar olabileceği için sağkalım oranları düşük/yüksek çıkabilir.

Lewis ve arkadaşlarının BT bulguları, bizim bulgularımıza göre daha yüksek yüzdeler içermekteydi. Bu durum, 31 gibi az sayıda hasta olmasından kaynaklanabilir. Hele de BT'nin her lezyonu ayırtedemediği göz önünde bulundurulursa, bizim sonuçlarımız gerçeğe daha yakın olabilir.

İleride yapılacak çalışmalarda hastaların PET BT ve BT'sinin bir arada olanlarının dahil edilerek yapılması daha iyi güvenilir sonuçlar verecektir. Bu konuda, iyi kayıt tutulmasının önemli olduğu açıktır.

8. KAYNAKLAR

1. Bentler, E., et al., *Williams hematology*. 1995, New York, NY: McGraw-Hill Inc.
2. Buchpiguel, C.A., *Current status of PET/CT in the diagnosis and follow up of lymphomas*. Rev Bras Hematol Hemoter, 2011. **33**(2): p. 140-7.
3. Hare, S.S., et al., *The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease*. Br J Radiol, 2012. **85**(1015): p. 848-64.
4. Jerusalem, G., et al., *Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease*. Haematologica, 2001. **86**(3): p. 266-73.
5. Jerusalem, G., 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**(2): p. 429-33.
6. Glaser, S.L. and R.F. Jarrett, *1 The epidemiology of Hodgkin's disease*. Baillière's clinical haematology, 1996. **9**(3): p. 401-416.
7. Eser, S., et al., *Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation*. Asian Pac J Cancer Prev, 2010. **11**(6): p. 1731-9.
8. Greenlee, R., M. Hill-Harmon, and T. Murray, M. Thun M. 2001. *Cancer statistics*. CA Cancer J. Clin. **51**: p. 15-36.
9. Thomas, R., et al., *Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma*. Annals of oncology, 2002. **13**(suppl 4): p. 147-152.
10. Srour, S.A. and L.E. Fayad, *Treatment of Hodgkin Lymphoma*, in *Neoplastic Hematopathology*. 2010, Springer. p. 367-389.
11. Gutensohn, N. and P. Cole, *Childhood social environment and Hodgkin's disease*. N Engl J Med, 1981. **304**(3): p. 135-40.
12. Brousset, P., et al., *Detection of Epstein-Barr virus messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridization with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections*. Blood, 1991. **77**(8): p. 1781-6.
13. Mack, T.M., et al., *Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease*. New England Journal of Medicine, 1995. **332**(7): p. 413-419.

14. Chang, E.T., et al., *Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma*. Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(19): p. 1466-1474.
15. Swerdlow, S., E. Campo, and N.L. Harris, *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 2008: France: IARC Press, 2008.
16. Wintrobe, M.M. and J.P. Greer, *Wintrobe's clinical hematology*. Vol. 1. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Vassilakopoulos, T.P., et al., *Pure infradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. Clinical features, prognostic factor and comparison with supradiaphragmatic disease*. Haematologica, 2006. **91**(1): p. 32-39.
18. Guermazi, A., et al., *Extranodal Hodgkin Disease: Spectrum of Disease 1*. Radiographics, 2001. **21**(1): p. 161-179.
19. de Jong, P., H. Quarles van Ufford, and H. Baarslag, *Nuclear Medicine and Molecular Imaging-Original Research-CT and 18F-FDG PET for Noninvasive Detection of Splenic Involvement in Patients with Malignant Lymphoma*. American Journal of Roentgenology, 2009. **192**(3): p. 745.
20. Mentzer, S.J., et al., *Patterns of lung involvement by malignant lymphoma*. Surgery, 1993. **113**(5): p. 507-14.
21. Lewis, E., C. Caskey, and E. Fishman, *Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients*. AJR. American journal of roentgenology, 1991. **156**(4): p. 711-714.
22. Hasenclever, D., et al., *A prognostic score for advanced Hodgkin's disease*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(21): p. 1506-1514.
23. Carde, P., et al., *Clinical stages I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors*. Journal of Clinical Oncology, 1988. **6**(2): p. 239-252.
24. Biti, G., et al., *Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: eight-year update of an Italian prospective randomized study*. Journal of clinical oncology, 1992. **10**(3): p. 378-382.

25. Jones, E. and P. Mauch. *Limited radiation therapy for selected patients with pathological stages IA and IIA Hodgkin's disease*. in *Seminars in radiation oncology*. 1996. Elsevier.
26. Specht, L., A. Horwich, and S. Ashley, *Salvage of relapse of patients with Hodgkin's disease in clinical stages I or II who were staged with laparotomy and initially treated with radiotherapy alone. A report from the international database on Hodgkin's disease*. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1994. **30**(4): p. 805-811.
27. Horwich, A., L. Specht, and S. Ashley, *Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone*. *European Journal of Cancer*, 1997. **33**(6): p. 848-853.
28. BONADONNA, G., P. VALAGUSSA, and A. SANTORO, *Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease: a report of 8-year results*. *Annals of internal medicine*, 1986. **104**(6): p. 739-746.
29. Federico, M., et al., *High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy*. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. **21**(12): p. 2320-2325.
30. Proctor, S., et al., *A population-based study of intensive multi-agent chemotherapy with or without autotransplant for the highest risk Hodgkin's disease patients identified by the Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) prognostic index. A Scotland and Newcastle Lymphoma Group study (SNLG HD III)*. *European journal of cancer*, 2002. **38**(6): p. 795-806.
31. Loeffler, M., et al., *Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 1998. **16**(3): p. 818-829.
32. Puig, N., et al., *Different response to salvage chemotherapy but similar post-transplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma*. *haematologica*, 2010. **95**(9): p. 1496-1502.

33. Josting, A., et al., *Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dexa-BEAM)*. Annals of oncology, 1998. **9**(3): p. 289-295.
34. Reece, D., et al., *Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide+/-cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy*. Blood, 1994. **83**(5): p. 1193-1199.
35. Gajewski, J.L., et al., *Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease*. Journal of Clinical Oncology, 1996. **14**(2): p. 572-578.
36. Peniket, A., et al., *An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation*. Bone marrow transplantation, 2003. **31**(8): p. 667-678.
37. Little, R., et al., *Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant*. Journal of Clinical Oncology, 1998. **16**(2): p. 584-588.
38. Zinzani, P.L., et al., *Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients*. Haematologica, 2000. **85**(9): p. 926-929.
39. Blum, K., et al. *A phase II study of bortezomib in relapsed Hodgkin lymphoma: preliminary results of CALGB 50206*. in ASCO Annual Meeting Proceedings. 2006.
40. Kuruvilla, J., et al., *A phase II study of thalidomide and vinblastine for palliative patients with Hodgkin's lymphoma*. Hematology, 2006. **11**(1): p. 25-29.
41. Younes, A., et al., *A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease*. Cancer, 2003. **98**(2): p. 310-314.
42. Younes, A., *Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma*. ASH Education Program Book, 2009. **2009**(1): p. 507-519.
43. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. **60**(5): p. 277-300.

44. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2007*. CA: a cancer journal for clinicians, 2007. **57**(1): p. 43-66.
45. Anderson, J.R., J.O. Armitage, and D.D. Weisenburger, *Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations*. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol, 1998. **9**(7): p. 717-20.
46. Gospodarowicz, M.K., et al., *Patterns of disease in localized extranodal lymphomas*. J Clin Oncol, 1987. **5**(6): p. 875-80.
47. Küçüksu, M.N. and Ş.A. Ruacan, *Klinik onkoloji*. 1978: Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu.
48. Ansell, S.M. and J. Armitage, *Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(8): p. 1087-97.
49. Ghafoor, A., et al., *Cancer statistics for African Americans*. CA Cancer J Clin, 2002. **52**(6): p. 326-41.
50. Shankland, K.R., J.O. Armitage, and B.W. Hancock, *Non-Hodgkin lymphoma*. The Lancet, 2012. **380**(9844): p. 848-857.
51. Carbone, P.P., et al., *Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification*. Cancer research, 1971. **31**(11): p. 1860-1861.
52. White, L., et al., *MR imaging of primary lymphoma of bone: variability of T2-weighted signal intensity*. AJR. American journal of roentgenology, 1998. **170**(5): p. 1243-1247.
53. Özgüven, M., Öztürk E. *Pozitron Emisyon Tomografisi el kitabı*, 2004: p. 1-14.
54. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 987-94.
55. Vose, J.M., et al., *The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. Journal of Clinical Oncology, 1988. **6**(12): p. 1838-1844.
56. Ciffler, B., *What treatment for elderly patients with aggressive lymphoma?* Annals of Oncology, 1994. **5**(10): p. 873-875.

57. Isikdogan, A., et al., *Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases*. Annals of hematology, 2004. **83**(5): p. 265-269.
58. Castellino, R.A., *Hodgkin disease: practical concepts for the diagnostic radiologist*. Radiology, 1986. **159**(2): p. 305-10.
59. Ellert, J. and L. Kreel, *The role of computed tomography in the initial staging and subsequent management of the lymphomas*. Journal of computer assisted tomography, 1980. **4**(3): p. 368-391.
60. Filly, R., N. Blank, and R.A. Castellino, *Radiographic Distribution of Intrathoracic Disease in Previously Untreated Patients with Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma 1*. Radiology, 1976. **120**(2): p. 277-281.
61. Berkman, N., et al., *Pulmonary involvement in lymphoma*. Leukemia & lymphoma, 1996. **20**(3-4): p. 229-237.
62. Robbins, L.L., *The roentgenological appearance of parenchymal involvement of the lung by malignant lymphoma*. Cancer, 1953. **6**(1): p. 80-88.
63. Miller, T., et al. *CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial*. in *Blood*. 2001. AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.
64. Bonnet, C., et al., *CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. Journal of clinical oncology, 2007. **25**(7): p. 787-792.
65. Fisher, R.I., et al., *Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(14): p. 1002-1006.
66. Tilly, H., et al., *Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma*. Blood, 2003. **102**(13): p. 4284-4289.

67. Tilly, H., et al., *Randomized comparison of ACVBP and m-BACOD in the treatment of patients with low-risk aggressive lymphoma: the LNH87-1 study*. Journal of clinical oncology, 2000. **18**(6): p. 1309-1315.
68. Smeland, S., et al., *Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens*. Annals of oncology, 2004. **15**(7): p. 1072-1078.
69. Magrath, I., et al., *Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen*. Journal of Clinical Oncology, 1996. **14**(3): p. 925-934.
70. Divine, M., et al., *Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol*. Annals of oncology, 2005. **16**(12): p. 1928-1935.
71. Soussain, C., et al., *Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols*. Blood, 1995. **85**(3): p. 664-674.
72. Kenkre, V.P., et al., *Maintenance rituximab following induction chemo-immunotherapy for mantle cell lymphoma: long-term follow-up of a pilot study from the Wisconsin Oncology Network*. Leukemia & lymphoma, 2011. **52**(9): p. 1675-1680.
73. Lenz, G., et al., *Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(9): p. 1984-1992.
74. Lefrere, F., et al., *Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study*. Leukemia, 2002. **16**(4): p. 587-593.

75. Van't Veer, M.B., et al., *High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients*. British journal of haematology, 2009. **144**(4): p. 524-530.
76. Fisher, R.I., et al., *Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(30): p. 4867-4874.
77. Zaja, F., et al., *Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: clinical results and effects on microenvironment and neo-angiogenic biomarkers*. Haematologica, 2012. **97**(3): p. 416-422.
78. Wang, L., et al. *A Phase I/II Study of Lenalidomide in Combination with Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma*. in *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009.
79. Morrison, V., et al. *A phase II trial of bortezomib plus lenalidomide for relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL)(CALGB 50501): Results of a planned interim analysis*. in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2010.
80. O'Connor, O.A., et al., *A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies*. Clinical Cancer Research, 2009. **15**(22): p. 7085-7091.
81. Cheson, B.D. and M.J. Rummel, *Bendamustine: rebirth of an old drug*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(9): p. 1492-1501.
82. Gascoyne, R.D., et al., *Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma*. Blood, 1999. **93**(11): p. 3913-3921.
83. Zinzani, P.L., et al., *Anaplastic large-cell lymphoma: clinical and prognostic evaluation of 90 adult patients*. Journal of clinical oncology, 1996. **14**(3): p. 955-962.
84. Jagasia, M., et al., *Histology impacts the outcome of peripheral T-cell lymphomas after high dose chemotherapy and stem cell transplant*. Leukemia & lymphoma, 2004. **45**(11): p. 2261-2267.

85. Gossmann, A., et al., *CT and MR imaging in Hodgkin's disease—present and future*. European Journal of Haematology, 2005. **75**(s66): p. 83-89.
86. Musumeci, R. and J.D. Tesoro-Tess, *New imaging techniques in staging lymphomas*. Curr Opin Oncol, 1994. **6**(5): p. 464-9.
87. Mariette, X., et al., *Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma*. Br J Haematol, 1999. **104**(4): p. 723-9.
88. Mayerhoefer, M.E., et al., *Evaluation of diffusion-weighted MRI for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: results of a prospective study in 140 patients*. Clinical Cancer Research, 2014. **20**(11): p. 2984-2993.
89. Stéphane, V., et al., *Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas*. European journal of radiology, 2013. **82**(11): p. 2011-2017.
90. Mayerhoefer, M.E., et al., *Evaluation of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging for Follow-Up and Treatment Response Assessment of Lymphoma: Results of an 18F-FDG-PET/CT-controlled Prospective Study in 64 Patients*. Clinical Cancer Research, 2015: p. clincanres. 2454.2014.
91. Carter, B.W., et al., *Multimodality imaging of cardiothoracic lymphoma*. European journal of radiology, 2014. **83**(8): p. 1470-1482.
92. Lauenstein, T.C., et al., *Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases*. Radiology, 2004. **233**(1): p. 139-48.
93. Guppy, A., et al., *The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. Leukemia & lymphoma, 2003. **44**(1): p. 123-125.
94. Kostakoglu, L. and S.J. Goldsmith, *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears?* Eur J Nucl Med, 2000. **27**(10): p. 1564-78.
95. Naumann, R., et al., *Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma*. Br J Cancer, 2004. **90**(3): p. 620-5.

96. Moog, F., et al., *Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT*. Radiology, 1998. **206**(2): p. 475-81.
97. Meignan, M., et al., *Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma*. Leukemia & lymphoma, 2009. **50**(8): p. 1257-1260.
98. Tirumani, S.H., A.S. LaCasce, and H. Jacene, *Role of 2-Deoxy-2-[18F]-fluoro-d-glucose-PET/Computed Tomography in Lymphoma*. PET Clinics, 2015.
99. Ngeow, J., 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*. Annals of oncology, 2009: p. mdp030.
100. Schöder, H., 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**(21): p. 4643-4651.
101. Hutchings, M., et al., *Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma*. Haematologica, 2006. **91**(4): p. 482-489.
102. Munker, R., et al., *Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease*. Annals of oncology, 2004. **15**(11): p. 1699-1704.
103. Tatsumi, M., et al., *Direct Comparison of FDG PET and CT Findings in Patients with Lymphoma: Initial Experience 1*. Radiology, 2005. **237**(3): p. 1038-1045.
104. Weihrauch, M., et al., *Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease*. Annals of hematology, 2002. **81**(1): p. 20-25.
105. Rigacci, L., et al., *Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi*. Annals of hematology, 2007. **86**(12): p. 897-903.
106. Network, N.C.C., *Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 2.2014)*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. www.nccn.org. Accessed March, 2014. **31**.
107. Network, N.C.C., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: Hodgkin Lymphoma V2. 2014*. 2014.

108. Chalaye, J., et al., *Clinical impact of contrast-enhanced computed tomography combined with low-dose 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on routine lymphoma patient management*. Leukemia & lymphoma, 2014. **55**(12): p. 2887-2892.
109. Pinilla, I., et al., *Diagnostic value of CT, PET and combined PET/CT performed with low-dose unenhanced CT and full-dose enhanced CT in the initial staging of lymphoma*. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of.. 2011. **55**(5): p. 567-575.
110. BRUNNING, R.D., et al., *Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases*. Annals of internal medicine, 1975. **82**(3): p. 365-366.
111. Coller, B.S., B.A. Chabner, and H.R. Gralnick, *Frequencies and patterns of bone marrow involvement in non-hodgkin lymphomas: Observations on the value of bilateral biopsies*. American journal of hematology, 1977. **3**(2): p. 105-119.
112. Conlan, M.G., et al., *Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow*. Nebraska Lymphoma Study Group. Journal of Clinical Oncology, 1990. **8**(7): p. 1163-1172.
113. Schaefer, N.G., et al., *Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2007. **34**(1): p. 60-67.
114. Moog, F., J. Kotzerke, and S.N. Reske, *FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma*. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 1999. **40**(9): p. 1407-1413.
115. Pakos, E.E., A.D. Fotopoulos, and J.P. Ioannidis, *18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis*. Journal of Nuclear Medicine, 2005. **46**(6): p. 958-963.

116. Berthet, L., 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.* Journal of Nuclear Medicine, 2013. **54**(8): p. 1244-1250.
117. Cortés-Romera, M., et al., *Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy.* Clinical nuclear medicine, 2014. **39**(1): p. e46-e52.
118. Salaun, P.Y., et al., *Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation?* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2009. **36**(11): p. 1813-1821.
119. Carr, R., et al., *Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography.* Blood, 1998. **91**(9): p. 3340-3346.
120. Muzahir, S., et al., *Clinical utility of (1)(8)F FDG-PET/CT in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's lymphoma.* Br J Radiol, 2012. **85**(1016): p. e490-6.
121. Weiler-Sagie, M., et al., *Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2014. **41**(6): p. 1133-1140.
122. El-Galaly, T.C., et al., *Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma.* Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(36): p. 4508-4514.
123. Naumann, R., et al., *Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma.* British journal of haematology, 2001. **115**(4): p. 793-800.
124. Canellos, G., *Residual mass in lymphoma may not be residual disease.* Journal of Clinical Oncology, 1988. **6**(6): p. 931-933.
125. Burton, C., P. Ell, and D. Linch, *The role of PET imaging in lymphoma.* Br J Haematol, 2004. **126**(6): p. 772-84.

126. Jerusalem, G., 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**(2): p. 429-433.
127. Zijlstra, J.M., et al., *18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review.* Haematologica, 2006. **91**(4): p. 522-529.
128. Terasawa, T., et al., *18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review.* Journal of Nuclear Medicine, 2008. **49**(1): p. 13-21.
129. Cheson, B.D., et al., *Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas.* Journal of clinical oncology, 1999. **17**(4): p. 1244-1244.
130. Juweid, M.E., et al., *Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by Integrated International Workshop criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(21): p. 4652-4661.
131. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma.* Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(5): p. 579-586.
132. Markova, J., et al., *Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone.* Leukemia & lymphoma, 2012. **53**(1): p. 64-70.
133. Sher, D., et al., *Prognostic significance of mid-and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy.* Annals of Oncology, 2009. **20**(11): p. 1848-1853.
134. Terasawa, T., et al., *Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review.* Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(11): p. 1906-1914.

135. Gallamini, A., et al., *Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(24): p. 3746-3752.
136. Meignan, M., et al., *Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010*. Leukemia & lymphoma, 2010. **51**(12): p. 2171-2180.
137. Meignan, M., et al., *Report on the third international workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus*. Leukemia & lymphoma, 2012. **53**(10): p. 1876-1881.
138. Biggi, A., et al., *International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers*. Journal of Nuclear Medicine, 2013. **54**(5): p. 683-690.
139. Itti, E., et al., *An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2013. **40**(9): p. 1312-1320.
140. Kostakoglu, L., et al., *Interim [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone?* Leukemia & lymphoma, 2012. **53**(11): p. 2143-2150.
141. Karam, M., et al., *Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas*. Cancer, 2006. **107**(1): p. 175-183.
142. Bodet-Milin, C., et al., *Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma*. Haematologica, 2008. **93**(3): p. 471-472.
143. Le Dortz, L., et al., *Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010. **37**(12): p. 2307-2314.

144. Dupuis, J., et al., *Impact of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: A prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(35): p. 4317-4322.
145. Pyo, J., et al., *End-therapy positron emission tomography for treatment response assessment in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Cancer Research, 2013. **19**(23): p. 6566-6577.
146. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2014*. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. **64**(1): p. 9-29.
147. Evens, A. and K.A. Blum, *Non-Hodgkin Lymphoma: Pathology, Imaging, and Current Therapy*. Vol. 165. 2015: Springer.
148. Campo, E., et al., *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications*. Blood, 2011. **117**(19): p. 5019-5032.
149. Leblond, V., et al., *Lymphoproliferative disorders after organ transplantation: a report of 24 cases observed in a single center*. Journal of clinical oncology, 1995. **13**(4): p. 961-968.
150. Society, A.C., *Cancer facts & figures 2010*. 2010, American Cancer Society Atlanta.
151. Correa, P., et al., *Lymphoreticular tumors and leukemias in Egypt*. Journal of the National Cancer Institute, 1973. **50**(6): p. 1619-1621.
152. Sarpel, S., et al., *Non-hodgkin's lymphomas in turkey*. Cancer, 1988. **62**(8): p. 1653-1657.
153. Barista, I., et al., *Non-Hodgkin's Lymphomas in Turkey: Eighteen Years' Experience at the Hacettepe University*. Cancer Science, 1994. **85**(12): p. 1200-1207.
154. MacLennan, K.A., et al., *Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients*. Cancer, 1989. **64**(8): p. 1686-1693.
155. Coşkun, H., et al., *Erken evre hodgkin hastalığı: Erciyes Üniversitesi deneyimi*. Erciyes Tıp Dergisi, 2002. **24**(3): p. 120-5.

156. PAMUK, G.E., et al., *Non-Hodgkin Lenfoma Vakalar› m› z› n Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi*.
157. KILÇIKSIZ, S., et al., *Non-Hodgkin lenfomal› olgularda standart prognostik faktörlerin 50 ve 60 yaşı üstü-altı için değerlendirilmesi ve pik yaşı*. Türk Onkoloji Dergisi, 2006. **21**(1): p. 11-19.
158. Niitsu, N., *Current treatment strategy of diffuse large B-cell lymphomas*. International journal of hematology, 2010. **92**(2): p. 231-237.
159. Hicks, R.J., M.P. Mac Manus, and J.F. Seymour, *Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography*. Semin Nucl Med, 2005. **35**(3): p. 165-75.
160. Rodríguez-Vigil, B., et al., *PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(10): p. 1643-1648.
161. Young, H., et al., *Measurement of clinical and subclinical tumour response using [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations*. European Journal of Cancer, 1999. **35**(13): p. 1773-1782.
162. Jhanwar, Y.S. and D.J. Straus, *The role of PET in lymphoma*. J Nucl Med, 2006. **47**(8): p. 1326-34.
163. Moog, F., et al., *Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT*. Radiology, 1998. **206**(2): p. 475-481.