



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANA BİLİM DALI



PEDİATRİK ONKOLOJİDE FDG PET/MR'IN KULLANIMI

NÜKLEER TIP UZMANLIK TEZİ

Dr. Azizullah Nazari

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Rabia Lebriz Uslu Beşli

İSTANBUL – 2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANA BİLİM DALI

PEDİATRİK ONKOLOJİDE FDG PET/MR'IN KULLANIMI

NÜKLEER TIP UZMANLIK TEZİ

Dr. Azizullah Nazari

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Rabia Lebriz Uslu Beşli

İSTANBUL – 2023

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi süresince desteklerini esirgemeyen, tecrübelerini ve birikimlerini her zaman paylaşan, zor koşullarda bile eğitime öncelik veren başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haluk Burçak Sayman'a; saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu'na, Prof. Dr. Levent Kabasakal'a, Prof. Dr. Sait Sağer'e, Prof. Dr. Mustafa Demir'e;

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimleri ve bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. R. Lebriz Uslu Beşli'ye, Doç. Dr. Sertaç Asa'ya ve Dr. Öğretim Üyesi Onur Erdem Şahin'e saygılarımı sunar, teşekkürlerimi iletmek istiyorum.

Tezimin yol haritasını çizerken, konu seçiminden başlayarak her aşamada bana rehberlik eden, benimle birlikte literatür araştırması yapan, görüşlerini paylaşan, saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. R. Lebriz Uslu Beşli'ye tekrar teşekkür etmek isterim.

Tezimde hastalarımın klinik özelliklerini ve takiplerini toplamam konusundaki yardımlarını esirgemeyen, tüm sorularıma özenle cevap veren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Süheyla Ocak'a; MR sekanslarını inceleme ve veri girişi konusunda değerli zamanını ayıran, özveriyle görüntüleri tek tek inceleyen Radyoloji Ana Bilim Dalı, Çocuk Radyolojisi Bilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Kalyoncu Uçar'a; verilerin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Sevda Özel Yıldız'a teşekkür ederim.

Tüm asistanlık eğitimim boyunca ikinci ailem olan, arkadaşlık eden, birlikte çalıştığım asistan meslektaşlarıma, Radyofarmasi ve Fizik bölümündeki öğretim hocalarıma, bölümümüzde görevli tüm teknisyen, hemşire ve yardımcı personel arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışma sırasında yanımda olan sevgili aileme, tezimi dilbilgisi yönünden inceleyip düzeltme sağlayan ve her aşamada yanımda olup beni motive eden, desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşım Av. Sueda Ilgın'a, tez yazım sürecinde kaynak araştırması ve özellikle patolojik bulgular açısından yardımcı olan Dr. Ahmet Cahit Çalışkan'a, teşekkür ederim.

Dr. Azizullah Nazari

İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
I. SİMGE VE KISALTMALAR.....	i
II. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
III. TABLOLAR DİZİNİ.....	iii
IV. ETİK KURUL ONAYI.....	iv
V. ÖZET (TÜRKÇE).....	v
VI. ÖZET (İNGLİZCE).....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hastalık Tanımı ve Prevelans.....	3
2.2. Hodgkin Lenfoma.....	3
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Etiyoloji.....	4
2.2.3. Risk Faktörler.....	5
2.2.4. Patogenez.....	5
2.2.4.1. Klasik Hodgkin Lenfoma (K-HL).....	5
2.2.4.2. Nodüler Lenfosit-Predominant (lenfositten – zengin) Hodgkin Lenfoma (NLPHL).....	7
2.2.5. Klinik Prezantasyon.....	8
2.2.6. Değerlendirme ve Teşhis.....	8
2.2.6.1. Fizik Muayene.....	8
2.2.6.2. Laboratuvar.....	8
2.2.6.3. Görüntüleme.....	9
2.2.7. Evreleme.....	9
2.2.8. Prognostik Faktörler.....	10
2.2.9. Tedavi.....	11
2.3. Non-Hodgkin Lenfoma.....	12
2.3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörler.....	13
2.3.2. Patogenez.....	15
2.3.2.1. Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma.....	15
2.3.2.2. Lenfoplazmasitik Lenfoma.....	15
2.3.2.3. Folliküler Lenfoma.....	16
2.3.2.4. Mantle Hücreli Lenfoma.....	17
2.3.2.5. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	18

2.3.2.6. Burkitt Lenfoma.....	18
2.3.3. Klinik Prezantasyon.....	19
2.3.4. Değerlendirme Ve Teşhis.....	19
2.2.5. Evreleme.....	19
2.3.6. Prognostik Faktörler	23
2.3.7. Tedavi.....	23
2.4. ¹⁸ F-FDG PET Görüntülemesi.....	25
2.4.1. Lenfoma 'da ¹⁸ F-FDG PET' nin yeri.....	25
2.4.1.1. Evreleme.....	26
2.4.1.2. İnterim (Ara Dönem).....	26
2.4.1.3. Tümörün Tedaviye Yanıt Değerlendirmede Kriteri.....	27
2.4.1.4. Tedavi Sonrası İzlem/Takip.....	29
2.3.1.5. Radyoterapi Planlamada FDG PET'in Yeri.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışma Evreni ve Hasta Seçim Kriterleri.....	30
3.1.1. Çalışma Evreni.....	30
3.1.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	30
3.1.2 Dışlanma Kriteri.....	30
3.2. Hasta Popülasyonu.....	30
3.3. ¹⁸ F-FDG PET/MR Görüntülemesi.....	31
3.3.1. Görüntülemenin Yorumlanması.....	34
3.3.2. Referans Standart.....	36
3.4 İstatiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKÇA.....	49
8. EKLER.....	58
9. ETİK KURUL KARARI.....	59
10.ÖZGEÇMİŞ.....	60
11. İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	62

SİMGE VE KISALTMALAR

ADC: Apparent diffusion coefficient

BL: Burkitt lenfomada

BM: Bone Marrow

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CR: Tam yanıt

CRP: C-reaktif protein

DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DBBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma

DS: Deauville Skorlaması

EBV: Ebstein-Barr virüs

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

FDG: Florodeoksiglukozdur

FİSH: Floresan in situ hibridizasyon

FL: Folliküler lenfoma

FOV: Field-of-view

FRFSE: Fast Recovery Fast Spin Echo

Gy: Gray

HL: Hodgkin lenfoma

HM: Hepatomegali

HPF: High power field

HRS: Hodgkin ve Reed-Sternberg

HTLV-1: İnsan T-hücreli lenfoma virüsü-1

IDEAL: Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation

IFRT: Involved-field radiation therapy
IgD: İmmünglobulin D
INRT: Involved node radiation therapy
IPNHLSS: Uluslararası pediatrik NHL evreleme sistemi
ISRT: Involved site radiation therapy
K-HL: Klasik tip hodgkin lenfoma
KLL: Kronik lenfositik lösemi
KT: Kemoterapi
KTHL: Kutanöz T-hücreli lenfoma
LAVA-FLEX: Liver-accelerated volume acquisition sequence
LD: Lenfositten fakir tip
LDCHL: Lenfositten fakir klasik hodgkin lenfoma
LDH: Laktat dehidrogenaz
LPL: Lenfoplazmasitik lenfoma
LR: Lenfositten zengin tip
LRCHL: Lenfositten zengin klasik hodgkin lenfoma
MC: Mikst hücreli tip
MCCHL: Mikst hücreli klasik hodgkin lenfoma
MHL: Mantle hücreli lenfoma
MIP: Mean intensity projection
MRAC: MRI-based attenuation correction
MRG: Manyetik rezonans görüntülemesi
MSS: Merkezi sinir sistem
MZL: Marjinal zon lenfoma
NEX: Number of excitations
NHL: Non-Hodgkin lenfoma
NLPHL: Nodüler lenfosit-predominant hodgkin lenfoma
NPD: Negatif prediktif değer
NS: Nodüler sklerozan tip

OSEM: Ordered subsets expectation maximisation iterative reconstruction algorithm

PA: Posterior anterior

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PD: Progresif hastalık

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PMBHL: Primer mediastinal B-hücreli lenfoma

PPD: Pozitif prediktif değer

PR: Parsiyel yanıt

PROPELLER: Proprietary name for periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction

PTHL: Periferik T-hücreli lenfoma

RT: Radyoterapi

SD: Stabil hastalık

SE/EPI: Single-shot echo-planar

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SLL: Küçük hücreli lenfositik lenfoma

SM: Splenomegali

STIR: Short tau inversion recovery

T1A: T1 ağırlıklı

T2A: T2 ağırlıklı

TE: Time of echo

TI: Time of inversion

TNF: Tümör nekroz faktör

TOF: Time-of-flight

TR: Time of repetition

USG: Ultrasonografi

UV: Ultraviyole

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1. Küçük lenfositler ve eozinofillerden oluşan bir arka planda Reed-Sternberg hücresi (H&E, 400x). Katkıda bulunan Emily Mason, M.D., Ph.D [8].....4
- Şekil 2. Lenf nodu biyopsisi: küçük lenfositler ve histiyositlerden oluşan bir arka planda katlanmış/düzensiz konturlu çekirdekler ve küçük nükleollere sahip büyük neoplastik hücreler (oklar) (H&E, 400x).. Jayalakshmi Balakrishna, M.D.'nin katkılarıyla [21].....7
- Şekil 3. En yaygın görülen Non-Hodgkin lenfoma alt tipler [52].....15
- Şekil 4. Çalışmada kullanılan veri kümeleri.....35
- Şekil 5. Evre 4AS, Nodal ve ekstranodal tutulumu olan Nodüler Sklerozan tip Hodgkin lenfoma tanılı hasta. Solda PET (MIP) ve sağda koronal T2A STIR imajları. Karaciğer lezyonu (kırmızı ok), Dalak lezyonu (sarı ok), Kemik lezyonu (yeşil ok).....41
- Şekil 6. Evre 4SA, Nodal ve ekstranodal tutulumu olan Mikst hücreli tip Hodgkin lenfoma tanılı hasta. (A) PET (MIP) görüntüsü. (B) aksiyel PET, (C) koronal T2A STIR, (D) aksiyel PET+T1A füzyon, (E) aksiyel b-1000 DAG, (F) aksiyel T1A ve (D) ADC imajları. Sağ akciğer üst lob apikal segmentte parankim lezyonu (kırmızı ok), Servikal ve mediastinal lenf nodları (yeşil ok).....42
- Şekil 7. Evre 4 Burkitt lenfoma tanılı hasta. PET (MIP) görüntüsü. Sol maksiller sinüsta lezyon (kırmızı ok), Karaciğer lezyon (mavi ok), Dalak lezyon (yeşil ok), Peritoneal tutulum (turuncu ok) ve kemik iliği tutulumu (sarı ok).....43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hodgkin lenfoma alt tipleri ve özellikleri.....	6
Tablo 2. Hodgkin lenfoma evrelemede Cotswold Modifikasyon ve Ann Arbor sınıflaması [30, 31].....	10
Tablo 3. Hodgkin lenfoma da kötü prognostik faktörler [13, 28].....	11
Tablo 4. Pediatrik Hodgkin lenfomada en çok kullanılan kemoterapi rejimleri [13].....	12
Tablo 5. Folliküler lenfoma derecelendirmesi, büyük büyütmede (40x büyütme, 0,159 mm ²) mikroskopik alanda (HPF) bulunan sentroblast sayısı [1].....	16
Tablo 6. Pediatrik tip Folliküler lenfoma ile normal tip Folliküler lenfoma karşılaştırması [55].....	17
Tablo 7. Non-Hodgkin lenfoma da St. Jude's, Murphy evrelemesi [63].....	20
Tablo 8a. Uluslararası pediatrik NHL evreleme sistemi (IPNHLSS) [64].....	21
Tablo 8b. IPNHLSS'da kullanılan evrelemede ek bilgiler [64].....	22
Tablo 9. Pediatrik NHL'da kötü prognostik faktörler [59, 65-72].....	23
Tablo 10a. Evresi düşük olan NHL hastalarında en sık kullanılan kemoterapi rejimleri [13].....	24
Tablo 10b. Evresi yüksek olan NHL hastalarında en sık kullanılan kemoterapi rejimleri [13].....	24
Tablo 11. 5-Puan Deauville skorlaması [99].....	27
Tablo 12. Tedavi yanıtı değerlendirmek için revize edilmiş kriterler [97].....	27
Tablo 13. Hastaların özellikleri.....	31
Tablo 14a. ¹⁸ F-FDG PET/MR'in MR sekanslarının protokolü.....	33
Tablo 14b. ¹⁸ F-FDG PET/MR'in PET taramasının protokolü.....	33
Tablo 15. Hasta grubunun dağılımı ve özellikleri.....	37
Tablo 16. Nodal, ektranodal, kemik iliği ve dalak olarak bakıldığında referans standarda göre grupların total gerçek lezyon dağılımı.....	39
Tablo 17. Referans standarda göre grup A, B ve C'nin tanısal doğruluğu.....	40
Tablo 18. Spearman ve Pearson Korelasyon katsayıları ve P değeri.....	44

ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 19.04.2023 tarihli ve 666692 sayılı başvuruda etik olarak uygun bulunmuştur.



ÖZET

Amaçlar: Pediatrik lenfoma tanısı olan ve primer evreleme için çekilmiş olan ^{18}F -FDG PET/MR sekanslarını karşılaştırmak, hastanın uyumunu göz önünde bulundurarak en ideal olan ve klinik veriler ile bütünleşen kısa sekansları belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018 – Ocak 2023 tarihleri arasında lenfoma tanısı alan ve evreleme amacıyla ^{18}F -FDG PET/MR çekilmiş olan, yaş ortalaması 15 ± 5 olan toplamda 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalık tutulumu lezyon bazlı incelendi. PET/MR sekansları (1) ^{18}F -FDG PET + aksiyel 3D T1A LAVA-FLEX (Grup A), (2) koronal T2A STIR + aksiyel T2A FRFSE/PROPELLER ± Aksiyel T2A IDEAL Dixon (Grup B) ve DAG + ADC (Grup C) olarak 3 veri kümesi şeklinde incelendi. ^{18}F -FDG PET/MR'ın yanı sıra klinik - laboratuvar takip verileri, radyolojik görüntülemeleri ve kemik iliği biyopsisi sonuçları ile referans altın standart oluşturuldu.

Bulgular: Referans standarta göre toplamda 215 lenfoma tutulumu olan lezyon bölgesi tespit edildi. Grup A, 3 yanlış pozitif lezyon dışında 215 (%100) lezyonun tamamını doğru tahmin etti. Grup B 204/215 (%95) ve Grup C 203/215 (%94) lezyonu doğru tahmin edebildi. Duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk; Grup A için %100, %99,55, %97,94, %100 ve %99,63, Grup B için %96,28, %99,70, %98,57, %99,20 ve %99,09, Grup C için %95,81, %99,55, %97,86, %99,10 ve %98,8 olarak tespit edildi.

Sonuç: DAG sekanslarının pediatrik lenfoma evrelemede kullanılan PET/MR'ın tanısız doğruluğuna ek bir katkı sağlamadığı görülmüştür. Dolayısıyla lenfoma hastalarının doğru evrelemede PET imajlarının yanı sıra tüm vücut aksiyel T1A + koronal STIR ve bölgesel aksiyel T2A sekanslarının yeterli olacağı söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: ^{18}F -FDG, PET/MR, PET/MR sekansları, Pediatrik lenfoma, Pediatrik onkoloji,

ABSTRACT

Aim: To determine the most optimal and ideal short sequences of ^{18}F -FDG PET/MRI for pediatric lymphoma patients with initial staging, which can be integrated with clinical assessment.

Materials and Methods: A total of 25 patients diagnosed with lymphoma and undergoing ^{18}F -FDG PET/MR staging between January 2018-January 2023 were included in the study, with a mean age of 15 ± 5 . Disease involvement was examined on a lesion basis. PET/MR sequences were analyzed in three data sets: (1) ^{18}F -FDG PET + axial 3D T1w LAVA-FLEX (Group A), (2) coronal T2w STIR + axial T2w FRFSE/PROPELLER \pm Axial T2w IDEAL Dixon (Group B), and DWI + ADC (Group C). In addition to ^{18}F -FDG PET/MRI, clinical-laboratory data, radiological imaging, and BM biopsy results were used to form the reference standard.

Results: A total of 215 lesion regions with lymphoma involvement were identified according to the reference standard. Group A correctly predicted all 215 lesions (%100) except for 3 false positive lesions. Group B correctly predicted 204/215 lesions (%95), and Group C correctly predicted 203/215 lesions (%94). Sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy were determined as follows: for Group A, %100, %99.55, %97.94, %100, and %99.63, respectively; for Group B, %96.28, %99.70, %98.57, %99.20, and %99.09, respectively; and for Group C, %95.81, %99.55, %97.86, %99.10, and %98.8, respectively.

Conclusion: DWI sequences do not provide an additional contribution to the diagnostic accuracy of PET/MRI. Therefore, it can be stated that for accurate staging of pediatric lymphoma patients, WB- axial T1w + coronal STIR and regional axial T2w sequences, in addition to PET images, would be sufficient.

Keywords: ^{18}F -FDG, PET/MRI, PET/MRI sequences, Pediatric lymphoma, Pediatric oncology

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Lenfoma lenfositlerin (B-lenfosit, T-lenfosit ve doğal öldürücü [NK] hücreler) aşırı proliferasyonu ile oluşan lenf bezinin kanseridir. Etyopatogenezinde çeşitli çevresel, genetik ve enfeksiyöz faktörlerin hastalığa zemin hazırladığı gösterilmiştir. Lenfoma genel olarak Hodgkin lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin lenfoma (NHL) olarak iki ana başlıkta sınıflandırılmaktadır. Lenfoma pediatrik popülasyonda en sık kanser sıralamasında üçüncü sırada yer almaktadır [2]. Türkiye'deki pediatrik popülasyonda ise birinci sırada lösemi ve ikinci sırada lenfoma görülmektedir [3]. Hastalık kısa süre içinde ortaya çıkan ele gelen ağrısız lenf bezi ve/veya kitle, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kitlenin büyüklüğüne ve yerleşimli yerine göre basıya bağlı olarak bölgesel ağrı ve bazen hepatomegali (HM), splenomegali (SM) gibi semptomlar ile ortaya çıkabilir. Hastalığın kesin tanısı tutulmuş olan bölgeden yapılan biyopsi le histopatolojik olarak konmaktadır. Histopatolojik tanı öncesi ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ve tüm vücut Flor-18 florodeoksiglukozdur (^{18}F -FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme tekniklerine başvurulmaktadır. ^{18}F -FDG PET/BT lenfoma evrelemesinde, tedavi yanıtında, tedavi sonrası nüks hastalığın değerlendirilmesinde, radyoterapi (RT) planlamasında ve doku örnekleme için yol gösterici tetkik olarak en yaygın ve en çok başvuru alan tetkiktir.

Lenfoma tedavisi hastalık evresine ve tipine bağlı olarak kemoterapi (KT) ve/veya KT ile birlikte RT ve bazı kötü evre hastalıkta kök hücre nakline kadar gidebilmektedir. Yeni ve güncel tedavi modaliteleri ile hastalığın yaşam kalitesi ve sağ kalımı belirgin bir şekilde uzamıştır. Hastaların takibi sırasında genelde bölgesel USG, BT ve/veya MRG görüntülemesi yetersiz kalmakta olup bunların yerine hem anatomik hem de hücre bazda metabolik detayı elde edebildiğimiz tüm vücut ^{18}F -FDG PET/BT modalitesi tercih edilmektedir.

Erişkin hastaların aksine pediatrik yaş grubundaki hastalar radyasyona daha hassastır ve radyasyona bağlı olarak ikincil malignite gelişme riskleri erişkin topluma göre daha fazladır. Güncel başarılı tedavilere bağlı olarak çocukluk çağı lenfoma hastalarında uzun sağ kalımı nedeniyle hastalık riskine göre 3-6 ay veya zaman zaman 1 yıl gibi aralıklarla ^{18}F -FDG PET/BT çekimi istenilmektedir. ^{18}F -FDG nin

verdiği radyasyon dozu ve eş zamanlı düşük doz BT çekiminden kümülatif doz yıllar içinde azımsanmayacak kadar fazla olabilmektedir. Son yıllarda teknolojinin gelişmesi ile PET/MR hibrit cihazı bazı merkezlerde onkolojik hastaların tanı ve takiplerinde tarama amacıyla kullanıma girmiştir. PET sisteminde BT yerine MR'ın kullanılması ayrıca dijital PET dedektör sayesinde PET/BT cihazına göre hastanın alacak radyasyon dozunu %73'e kadar indirmek mümkün olabilmektedir [4, 5]. PET/MR cihazın handikabı çekim süresinin uzun olması, gürültü ve gantrinin dar olması hastaların bu cihaza olan toleransını ve çekim kalitesini etkileyebilmektedir.

Çalışmamızın amaçları:

- Pediatrik lenfoma tanısı olan ve evreleme amacıyla çekilen ^{18}F -FDG PET/MR sekanslarını karşılaştırmak, hasatların uyumunu göz önünde bulundurarak en ideal olan ve klinik veriler ile bütünleşen kısa sekansları belirlemek.
- Pediatrik lenfoma hastaların klinik verileri ve ^{18}F -FDG PET/MR verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek verileri saptamaktır.

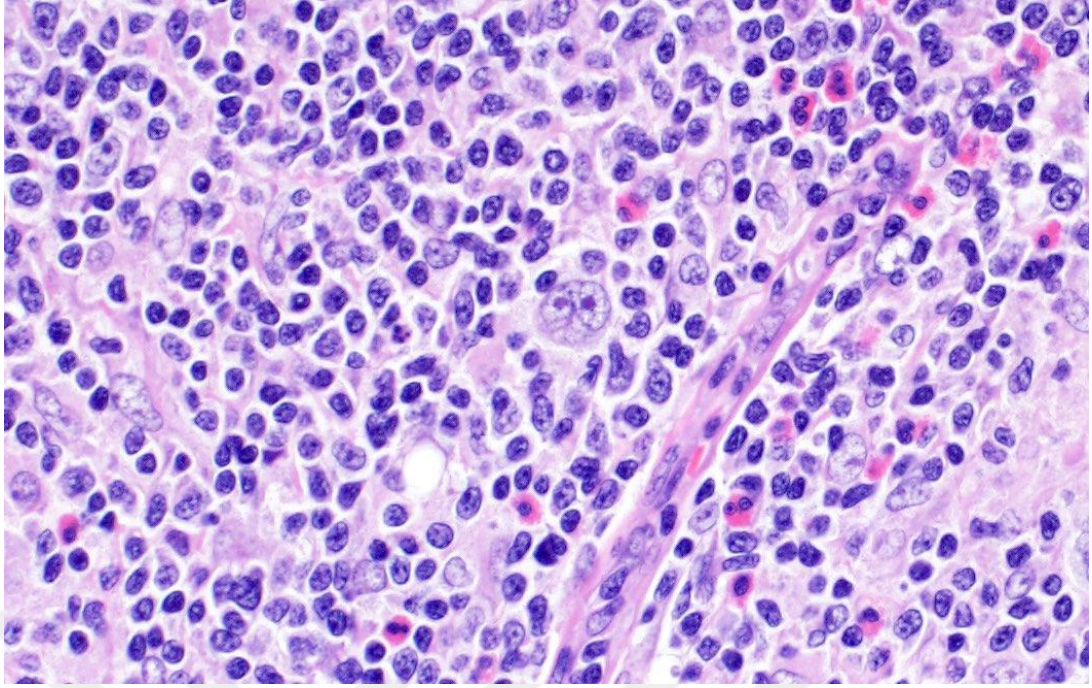
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hastalık Tanımı ve Prevalans

Lenfoma lenfositlerin aşırı çoğalması ile karakterize bir lenf bezi hastalığına verilen genel isimdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde lenfoma pediatrik maligniteler arasında lösemi ve merkezi sinir sistem (MSS) tümörlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır[6]. Türkiye'de ise pediatrik maligniteler arasında lösemiden sonra ikinci sırada lenfoma görülmektedir [3]. HL ve NHL olarak iki ana grupta toplanabilir.

2.2 Hodgkin Lenfoma

Bir İngiliz patolog Thomas Hodgkin tarafından 1832 yılında bir seri lenfadenopati ve dalak büyümesi olan otopsi vakalarında tanımlanmıştır. HL genellikle ağrısız lenfadenopati ile seyreden ve daha ileri evrelerinde organ tutulumları ile ortaya çıkan bir hastalıktır. HL'de karakteristik olarak kanserli hücrelerin etrafında lenfositler, eozinofiller, histiyositler ve plazma hücrelerden oluşan enflamatuvar ortam bulunmaktadır. Bu malign hücreler patognomonik görünüm veren, Hodgkin (H) ve Reed-Sternberg (RS) hücreleri olarak bilinen çok çekirdekli dev hücrelerden oluşmaktadır[7]. HRS hücreleri (şekil 01)'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Küçük lenfositler ve eozinofillerden oluşan bir arka planda Reed-Sternberg hücresi (H&E, 400x). Katkıda bulunan Emily Mason, M.D., Ph.D [8]

2.2.1 Epidemiyoloji

HL, dünya çapında bimodal yaş dağılımına sahip olup ilk piki 15-34 yaşlarında ve 2. piki 60'lı yaşlarda görülmektedir [9]. Pediatrik popülasyonda cinsiyetler arasında görülme sıklığında ise hafif kadın üstünlüğü vardır (E:K=0,9). 20 yaş altı tüm çocukluk dönemi kanserlerinin %6,4'ünü ve 15-19 yaş arasındaki genç erişkin kanserlerinin %13,2'sini oluşturmaktadır. HL 10-19 yaş arasındaki lenfoma hastalıklarının en sık nedenidir ve 15-19 yaş arasındaki genç erişkinlerde en sık görülen malignitedir [2]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015-2019 yılları arasındaki Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre 20 yaş altındaki erkek hastalarda HL'nin görülme oranı 13,0/1,000,000, kadınlarda ise 12,0/1,000,000'dir.

2.2.2 Etiyoloji

HL'ye sebep olan spesifik bir etyoloji bilinmemektedir. Ancak Epstein-Barr virüs (EBV) ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. EBV her yerde bulunan ve enfeksiyöz mononükleoz hastalığına sebep olan etkidir [7]. HRS hücrelerinin çoğunda EBV tespit edilebilmektedir ve plazma EBV-DNA pozitifliği tedavi başarısızlığının bağımsız bir göstergesidir [10].

2.2.3 Risk Faktörler

HL da aile öyküsü, genetik faktörler, EBV enfeksiyonu, immünsüpresyon, otoimmün ve alerjik-atopik hastalıklar, sosyoekonomik ve çevresel faktörler (UV ışınlar gibi) gibi birçok risk faktörleri tanımlanmıştır [11-13]. HL hastaların aynı cinsiyetten kardeşlerinin normal topluma göre hasta olma oranı 10 kat daha fazladır [14].

2.2.4 Patogenez

HL lenf nodu tutulumu ile giden ve genellikle komşuluk gösteren lenf nodlarına yayılım göstermektedir. Sağ supraklaviküler lenf nodları genellikle mediastene ve sol supraklaviküler lenf nodları ise ductus torasikus vasıtası ile paraaortik lenf nodlarına yayılır. Batındaki lenf nodları tutulursa buna çoğunlukla dalak, karaciğer ve kemik iliği tutulumu da eşlik etmektedir [15]. HL’de patognomonik olarak HRS hücresi ve çevresinde yoğun lenfosit, nötrofil, histiyosit, plazma hücreler ve eozinofillerden oluşan bir nevi enflamatuvar hücreler bulunmaktadır. HRS hücreleri tipik olarak çift nükleuslu ve veya daha fazla nükleus içeren dev çekirdekli hücrelerden oluşmaktadır [2] (Şekil 1).

HL morfolojik ve immünohistokimyasal farkları nedeniyle klasik tip Hodgkin lenfoma (K-HL) ve Nodüler lenfosit-predominant (lenfositten – zengin) HL (NLPHL) olarak iki ayrı grupta incelenmektedir [16, 17].

2.2.4.1 Klasik Hodgkin Lenfoma (K-HL)

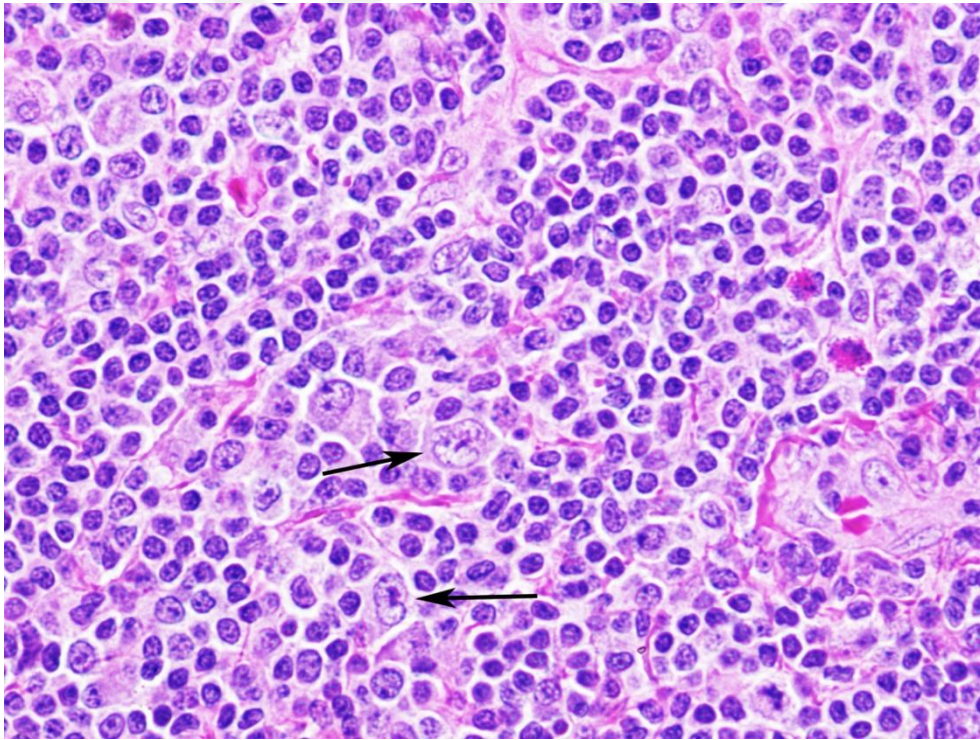
Germinal merkez B-hücrelerden kaynaklanan, zengin bağışıklık hücrelerinden oluşmuş enflamatuvar bir mikro çevreye sahip küçük tümör hücrelerinden oluşur [17]. HRS hücreleri genellikle CD15, CD30 ve PAX5 eksprese etmektedir. Histolojik alt varyantları ve özellikleri aşağıda verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hodgkin lenfoma alt tipleri ve özellikleri

Tanım	Özellik
Nodüler sklerozan tip (NS)	15-19 yaş adolesan ve genç erişkin hastalarda, HL'nin %74'ünü ve genel popülasyonda ise % 70'ini oluşturmaktadır [15]. Hastaların %80'inde mediastinal lenfadenopati ve %50'sinde bulky (>10 cm) kitle lezyonlar şeklinde görülebilmektedir [18]. EBV ile ilişkisi daha nadirdir ve genel olarak K-HL tipleri arasında prognozu daha iyidir. Kollajen bantları ve lakuner varyant RS hücrelerinden oluşmaktadır ve sertleşmiş lenf nodu kapsülden içeri doğru damar trasesi boyunca yayılan sklerotik bantlar en belirleyici özellikleridir [15].
Lenfosit zengin tip (LR) Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma (LRCHL)	K-HL'nin %5'ini oluşturmaktadır. Lenfosit zengin, nötrofil ve eozinofil hücrelerin arka planda izlenmediği, HRS hücrelerin nodüler veya diffüz şekilde dağılım gösterdiği alt tipidir. Hastalar evre 1 veya evre 2 gibi erken evrede tanı alabilmekte ve prognozu diğer K-HL tiplerine göre görece daha iyi seyretmektedir. Ancak en sık relapsların görüldüğü alt tipidir [1].
Mikst hücreli tip (MC) Mixed cellularity Hodgkin lymphoma (MCCHL)	20 yaş altındaki hastalarda K-HL'nin %20'sini oluşturmaktadır ancak 10 yaş altındaki hastalarda bu oran %32'ye kadar çıkmaktadır [15]. MC alt tipinde HRS hücreleri arka planda lenfosit, histiyosit, nötrofil ve plazma hücrelerinden oluşan bir zeminde dağılmış bir şekilde görülmektedir. K-HL de izlenen karakteristik kollajen bantlar izlenmez ve HL içerisinde en çok EBV virüs ile ilişkisi olan alt tiptir [7].
Lenfosit fakir tip (LD) Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma (LDCHL)	HRS hücrelerinden zengin, lenfosit fakir ve histiyositlerin ağırlıklı olarak görüldüğü ve K-HL tipleri arasında en az (%<1) görülen alt tiptir. Gelişmiş ülkelerde ve immün yetmezliği olan hastalarda daha sıklıkla görülmektedir ve EBV virüs ile ilişkisi de karışık hücreli tipe benzer şekilde %75 kadar olguda görülmektedir. İmmünotip olarak CD30 ve PAX5 birlikte görülmektedir ve bu nedenle ALK-pozitif anaplastik hücreli lenfomadan ayrılmaktadır. Prognozu diğer HL tiplerine göre daha kötü seyretmektedir [1].

2.2.4.2 Nodüler Lenfosit-Predominant (Lenfositten–Zengin) Hodgkin Lenfoma (NLPHL)

Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflamasının 5. Baskısında HL ailesi altında listelenmeye devam etmektedir [17]. 30-50 yaşlarda ve erkek bireylerde daha fazla görülmekte olup tüm HL'lerin %5'ini oluşturmaktadır [19]. [19]. NLPHL farklı immünofenotipe sahip olduğu için K-HL'den ayrılmaktadır. HRS hücreleri andırsa da, NLPHL'deki hücreler lenfositten zengin ve popcorn hücresi olarak bilinen multilobüle tek ve büyük çekirdek taşımaktadır. CD20 ekspresyon etmesi, CD30 ile CD15 ekspresyonunun negatif olması ve EBV virüsünün olmaması ile HRS hücrelerinden ayırt edilmektedir [15]. Kemoterapiye iyi yanıt vermekte olup erken evrede yakalandığı zaman prognozu ve 10 yıllık genel sağ kalımı oranı %80'lere ulaşmaktadır [20] (şekil 2).



Şekil 2. Lenf nodu biyopsisi: küçük lenfositler ve histiyositlerden oluşan bir arka planda katlanmış/düzensiz konturlu çekirdekler ve küçük nükleollere sahip büyük neoplastik hücreler (oklar) (H&E, 400x).. Jayalakshmi Balakrishna, M.D.'nin katkılarıyla [21].

2.2.5 Klinik Prezantasyon

Hastalık genellikle ağrısız ve büyümüş olan lenf nodları ile ortaya çıkmaktadır. Komşuluk yolu ile yakındaki lenf bezlerine yayılım gösterir. %60-70 olarak servikal bölge, %50-60 mediastinal ve %30 aksiller lenf nodlarında tutulum göstermektedir. Subdiafragmatik olarak ise paraaortik lenf nodlarını tutar ve abdominal organlara yayılımı çok sık görülmemektedir [22]. %10-15 arasında karaciğer, kemik iliği ve akciğer gibi organ tutulumu gösterebilir [23, 24]. Hastaların %25'i lenf nodu büyümesi öncesinde klinik olarak B-semptom ($>38^{\circ}$ ateş, 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'dan fazla kilo kaybı ve istemsiz gece terlemesi) gibi şikayetler ile başvurmaktadır [25]. B-semptom varlığı erken ve geç dönem hastalığın prognozunu kötü yönde etkilemektedir [23]. HL bazen mediastende bulky kitle (kitle $>1/3$ torasik göğüs çapı) olarak ortaya çıkmakta, nefes darlığı ve/veya vena kava superior sendromu gibi şikâyetlere sebep olabilmektedir [26].

Lenf nodu büyümesi ile gelen ve HL şüphesi olan hastalara eksizyonel biyopsi ile histopatolojik olarak tanı konulması gerekmektedir. HRS hücrelerinin çevresinde reaktif hücrelerin bulunması sebebiyle ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı yetersiz gelmektedir [27].

2.2.6 Değerlendirme ve Teşhis

2.2.6.1 Fizik Muayene

Çoğunlukla HL hastaları yumuşak kıvamlı, ağrısız ve ele gelen büyümüş lenf nodları ile başvurmaktadır. Ancak bazı olgularda bulky kitleye bağlı olarak vena cava superior sendromu, bazı hastalarda perikardial ve/veya plevral efüzyon, batında ele gelen kitle, hepatomegali ve splenomegali gibi bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir [28].

2.2.6.2 Laboratuvar

Tanı anında tüm laboratuvar parametrelerinde anormallik saptanabilmektedir. Hastalarda lökositoz, lökopeni, nötrofili, lenfopeni veya eozinofili görülebilmektedir. HL'nin en yaygın hematolojik bulgusu normositer anemidir [28]. Rutin biyokimyasal testler örneğin; Tam kan sayımı, böbrek - karaciğer fonksiyon testleri,

serum laktat dehidrogenaz, Alkalen fosfataz, ürik asit, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) bakılmaktadır [6].

2.2.6.3 Görüntüleme

Posterior anterior (PA) akciğer grafisi, USG, BT, MRG ve ¹⁸F-FDG PET/BT veya ¹⁸F-FDG PET/MR gibi modaliteler tercih edilmektedir. Görüntüleme modalitelerinin bir ana amacı da biyopsi için hedef lezyonun gösterilmesidir. HL'de ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi ile tüm vücut taramasının yapılabilmesi, anatomik detayın yanı sıra lezyonun metabolik aktivitesi hakkında bilgi vermesi bu modalitenin önemini daha çok arttırmaktadır. Bu yüzden lenfoma tanısında, tedavi yanıtın değerlendirmesinde ve relaps hastalığı değerlendirmede diğer radyolojik görüntülemelere göre daha fazla tercih edilmektedir. Kemik iliği tutulumunu göstermek için ¹⁸F-FDG PET/BT'nin tercih edilmesi yanı sıra ileri evre hastalarda kemik iliği örnekleme ve histopatolojik olarak tanı konulması önerilmektedir[15, 29].

2.2.7 Evreleme

HL evrelemesinde (Tablo 2)'de gösterilen Cotswolds modifikasyonu olan Ann Arbor sınıflaması kullanılmaktadır.

Tablo 2. Hodgkin lenfoma evrelemesinde Cotswold Modifikasyon ve Ann Arbor sınıflaması [30, 31]

Evre	Hastalık tutulumu
I	Tek bir lenf nodu bölgesinin tutulumu (I) veya tek bir ektranodal bölgenin veya organ tutulumu (IE)
II	Diyaframın aynı tarafında ≥ 2 lenf nodu bölgesinin tutulumu (II) veya ektranodal organ veya bölgeye lokalize yayılım ve diyaframın aynı tarafında ≥ 1 lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
III	Diyaframın her iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III), buna ektranodal organ veya bölgeye lokalize yayılım (IIIE) veya dalağın tutulumu (IIIS) veya her ikisi (IIISE) eşlik edebilir
IV	≥ 1 ektranodal organ veya dokunun (örn. kemik, kemik iliği, karaciğer, akciğerler) tek başına yaygın tutulumu veya lenf düğümü büyümesiyle birlikte tutulumu
A	“B” semptomunun olmaması (asemptomatik)
B	En az birisinin bulunması <ul style="list-style-type: none">• Son 6 ayda $>10\%$ fazla açıklanamayan kilo kaybı• Açıklanamayan ve yineleyen $>38^\circ$ ateş• Sırılsıklam, gece terlemesi
X	Bulky hastalık <ul style="list-style-type: none">• En uzun çapı $>6\text{cm}$ (bazı çalışmalarda bu uzunluk $>10\text{cm}$) olan kitle• Standart PA akciğer grafisinde maksimum transvers transtorasik çapın $>1/3$'ünü aşan mediastinal kitle.

2.2.8 Prognostik Faktörler

Prognostik faktörler bireysel hastalarda hastalığın heterojenitesini kısmen açıklayan değişkenlerdir [32]. Klinik pratikte hastaları farklı risk gruplarına ayırmak ve tedavi seçimi açısından yardımcı olan faktörlerdir [33]. HL’de kötü prognostik faktörler (Tablo 3)’de verilmiştir.

Tablo 3. Hodgkin lenfoma da kötü prognostik faktörler [15, 28]

Tedavi öncesi kötü prognostik faktörler	Kötü prognosis ile ilişkisi olabilecek serum belirteçleri
Tümör yükü	Vasküler adezyon molekül-1
Toplam lenf nodu tutulum bölgesi	Tümör nekroz faktör (TNF)
İleri evre (III, IV)	CD30
B semptom	Beta-2 mikroglobülin
Bulky hastalık	Transferrin
Ekstranodal yayılım	Serum interlökin-10
Erkek cinsiyet	Serum CD8 antijen
Yaş	
ESR yüksekliği	
Hemoglobulin <10 g/dl	
Albumin <3.5 g/dl	

2.2.9 Tedavi

HL'de ilk tedavi çalışmaları RT'ye dayanıyordu. Bu tedavi yaklaşımı düşük risk grubu olan hastalarda güzel sonuç vermiş olmakla birlikte yüksek risk grubunda bulunan hastalarda RT'nin olumsuz etkileri örneğin kas-iskelet sisteminde hipoplaziler, kardiyopulmoner bozukluklar ve özellikle ikincil kanser gelişim risklerini oldukça arttırmıştır [34]. Ayrıca RT alan hastalarda önemli ölçüde hastalık relapsı gelişmiştir [35]. Bu sorunlardan dolayı kombine tedavi seçenekleri gündeme gelmiş ve güncel yaklaşımda elverişli erken evre hastalarda ileri evre hastalara göre tek başına KT ve/veya RT ile birlikte kombine edilmektedir. Mevcut tedavi yaklaşımında iki ila dört KT küründen sonra ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi ile tedavi yanıtı değerlendirilir [36]. Düşük, orta ve yüksek riskli HL hastalarında KT ve RT rejimleri için belirlenen tek bir standart yaklaşım yoktur. Farklı ülkelerden ve birden fazla farklı klinik çalışmalarda değişik kombinasyonda tedavi seçenekleri sunulmaktadır. Pediatrik HL'de risk grubu ve evrelerine göre farklı kemoterapi rejimleri kombine edilerek kullanılmaktadır (Tablo 4).

1960'lı ve 1970'li yıllarda 30-45 Gy RT uygulamaları hastaliksız ve genel sağ kalım üzerinde olumlu etkileri görülse de HL hastaların uzun dönem takiplerinde RT alan bölgelerde önemli kas-iskelet büyüme kusurları görülmeye başlanmıştır [37-39]. Bazı çalışmalarda RT sonrası uzun dönem komplikasyon olarak ikincil malignite gelişmesi ve kardiovasküler hastalık görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bu

sebeple günümüzde HL tedavisinde tutulum gösteren lenf nodu bölgesine hedefleyen (IFRT; involved-field radiation therapy) ve 15-25 Gy gibi daha düşük doz ve KT rejimi ile kombinasyon şeklinde uygulanmaktadır [40]. RT tedavisi sırasında özellikle pelvik bölgelerin korunması çok önemlidir. Kadın hastalarda ooforopeksi ve erkek hastalarda kurbağa pozisyonu ve koruyucu kalkan kullanımı yan etki risklerini en aza indirmektedir [15].

Tablo 4. Pediatrik hodgkin lenfomada en çok kullanılan kemoterapi rejimleri [15]

Evre ve klinik prezentasyon	Kombine kemoterapi rejimleri
IA, IIA, < 4 lenf nodu bölgesi, B-semptom, bulky hastalık veya ektranodal uzanımı olmaması	ABVD x 2-4 ABVE x 4 COPP/ABV hybrid x 4 OEPA VAMP x 4
IA, IIA + bulky hastalık \geq 3 nodu bölgesi veya ekstanodal uzanım, IIB, IIIA, IVA	ABVD x 4-6 ABVE-PC x 3-5 AVD + Brentuximab COPP/ABV x 6 OEPA x 2 – COPDAC x 2
IIB, IIIB, IVB	ABVD x 6-8 ABVE - PC x 4-5 AVD + Brentuximab BEACOPP OEPA x 2 - COPDAC x 4 Stanford V

adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD), adriamicin, bleomicin sülfat, vinkristin sülfat, etoposid- prednizone, and siklofosamid (ABVE-PC), bleomicin sülfat, etoposid, adriamicin, siklofosamid, vinkristine sülfat, oncovin, prokarbazin, and prednizon (BEACOPP), siklofosamid, vinkristine sülfat (oncovin), prednizon, and dakarbazin (COPDAC), siklofosamid, oncovin, prokarbazin , prednison (COPP), oncovin, etoposid, prednizon, adriamicin (OEPA) vinkristin, adriamicin, methotrexate, prednizon (VAMP) kür sayısı kemoterapi rejimden sonra belirtilmiştir

2.3 Non-Hodgkin Lenfoma

Dünyadaki en yaygın hematolojik malignite olan NHL, çeşitli B ve T hücreli proliferasyonlarını ifade eder. NHL, HL'den farklı klinik özellikler göstermesi, histolojisinde RS hücrelerinin bulunmaması ve CD15 ve CD30 immünohistokimyasal marker pozitifliğinin olmaması ile ayrılır. 40'tan fazla subtipi olmasına rağmen, en yaygın görülenleri folliküler lenfoma (FL) ve diffüz büyük B hücreli lenfoma'dır (DBBHL). Her subtip, ayrı genetik mutasyonlar (örn. Folliküler Lenfoma'da t(14:18), Mantle hücreli (MHL) lenfoma'da t(11:14), Burkitt lenfomada (BL) t(8:14)) ve benzersiz risk faktörleri (Burkitt lenfoması için EBV, T-hücreli

lenfoma için insan T-hücreli lenfoma virüsü (HTLV-1) ile ilişki göstermektedir [41]. 2018 GLOBOCAN'da derlenen nüfusa dayalı kanser kayıtları, NHL alt tiplerini kapsamlı WHO sınıflandırmalarına bağlı rapor edilmediği için NHL alt tiplerine ilişkin küresel epidemiyolojik verileri net elde edilememektedir [42].

2.3.1 Epidemiyoloji ve Risk Faktörler

En son GLOBOCAN verilerine göre, 2018'de dünya çapında tahmini 509.600 yeni NHL vakası teşhis edildi ve bu tüm kanser teşhislerinin %2,8'idir. Yüksek ve düşük/orta gelişmiş ülkelerde insidans sırasıyla erkeklerde 7.8/100.000 ve 4.3/100.000 ve kadınlarda 5.6/100.000 ve 2.9/100.000 idi[43]. En son Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre, batı ülkelerinde yetişkin vakalarında ilk sırada yer alan NHL alt tipi, yaklaşık %31 oranında görülen DLBCL'dir. Diğer yaygın agresif B hücresi alt tipleri arasında MCL (vakaların %6'sı) ve BL (vakaların %2'si) bulunur. B hücreli NHL arasında FL, Batı dünyasındaki vakaların %22'sini oluşturur. Bunu marjinal zon lenfoma (MZL) (vakaların %8'i), kronik lenfositik lösemi/küçük hücreli lenfositik lenfoma (KLL/SLL) takip eder (vakaların %6'sı) ve lenfoplazmatik lenfoma (LPL) (vakaların %1'i). Yaygın T-hücreli lenfomalar, NHL tanılarının sadece %10-15'ini oluşturur ve periferik T-hücreli lenfoma (PThL) (vakaların %6'sı) ve kutanöz T-hücreli lenfoma (KThL) (vakaların %4'ü) içerir [41].

2018'de tahmini 248.700 ölüm ile tüm onkolojik ölümlerin %2,6'sını NHL oluşturmaktadır. Kümülatif yaşam boyu NHL mortalite riski erkeklerde %0,33 iken, kadınlar için risk %0,21 olarak tahmin edilmektedir. Hem yüksek hem de düşük/orta gelişme indeksine sahip ülkelerde mortalite oranı erkeklerde aynı olmakla 3,2/100.000 iken kadınlarda sırasıyla 2.0/100.000 ve 1.9/100.000 idi [43].

ABD'de 2010'dan 2016'ya kadar 5 yıllık NHL sağkalımı %72,7 idi. Tanı anındaki evre I hastalık için 5 yıllık sağkalım %83,5, evre IV hastalık için sağkalım ise %63,3'tür. Geliştirilmiş kök hücre nakli tekniklerinin, yeni sitotoksik rejimlerin, rituximab gibi anti-CD-20 antikörlerinin ve son olarak bcl-2 inhibitörü venetoklaks ve PD-1 inhibitörü pembrolizumab gibi hedefe yönelik ajanların bulunması farklı evrelerdeki olgularda tedavi sonuçlarını önemli oranda iyileştirmiştir[44].

Yaş, cinsiyet, etnik köken, aile geçmişi, otoimmün hastalıklar ve immünyüpresyon kullanımı gibi değiştirilemeyen ve radyasyon, kimyasal maruziyeti, obezite, tütün ve alkol kullanımı, meme implantları, vitamin eksikliği gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin NHL gelişiminde önemli rol aldığı bilinmektedir [45].

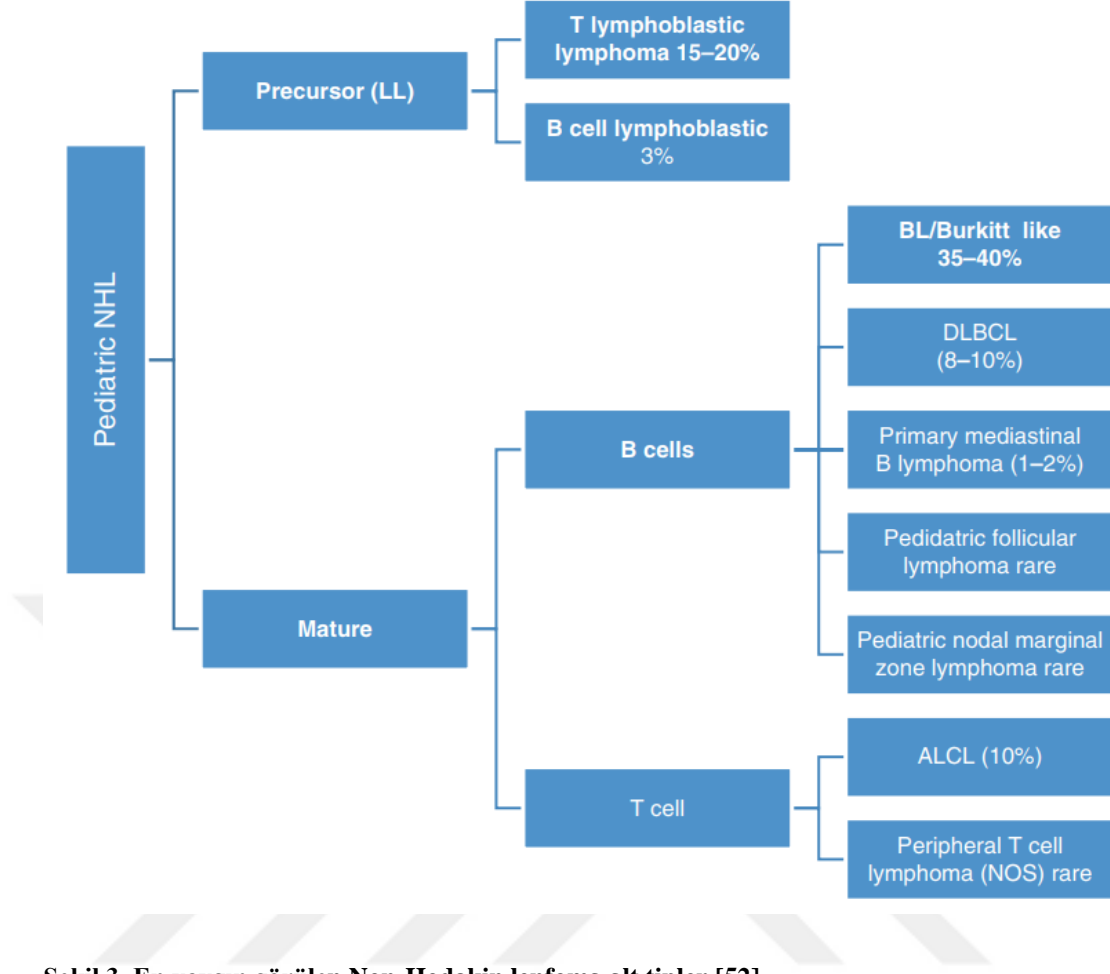
KLL/SLL batıda görülen en yaygın yetişkin lösemisidir. Ortanca yaş ile altıncı ve yedinci dekad arasında görülür. Çocuklarda neredeyse hiç yoktur. Erkeklerde daha sık oranlarda izlenir.(E:K = 1,5-2:1) Asya ülkelerinde insidansı düşüktür [46].

FL, tüm hematolojik neoplazmaların ~%5'idir. İkinci en yaygın NHL tipidir. Batı ülkelerinde tüm yeni Non-Hodgkin Lenfoma tanılarının ~%20-25'i olarak izlenmektedir. İnsidans coğrafi bölgeler ve etnik gruplar arasında farklılık gösterir. Tüm foliküler lenfomaların %80'i sistemik nodal tümörlerdir. (M:F = değişken (çoğu referansta 1:1.7)) Ortalama yaş aralığı: 60 - 65 yaşdır [47].

DBBHL, en yaygın erişkin NHL (~%30) tipidir. Ortalama yaş yedinci dekad olsa da her yaşta görülebilir. Hafif erkek egemenliği izlenmektedir [48].

BL, son derece agresif ancak potansiyel olarak tedavi edilebilir NHL tipidir. 3 alt tipi bulunmaktadır. Endemik alt tip (Afrika) çocukları etkiler. Sporadik alt tip (Batı ülkeleri) çocukları ve genç yetişkinleri etkiler ve batı ülkelerinde en yaygın pediatrik lenfoma tipidir. Bağışıklık yetmezliği ile ilgili alt tip esasen HIV hastalarını etkilemektedir. c-MYC (8q24) ve IGH (14q32) genleri arasındaki karakteristik t(8;14) translokasyonu görülmektedir. Ekstranodal tutulum genellikle daha baskındır. Endemik alt tipte çene/orbital kitle görülürken sporadik alt tipte abdominal kitle görülür. Santral sinir sistemi, kemik iliği tutulumu, erken nüks ve serum LDH seviyesinin yüksekliği kötü prognoz göstergeleridir [49].

MHL, B hücreli lenfomaların %7'si, NHL ~%10'udur. Ortanca yaş 68 ve E:K = 2- 3:1 oranında görülür [50]. İnsidansı yılda 3,8/1.000.000 olarak görülür. Ortanca yaş yedinci dekad ve hafif erkek egemenliği gözlenir. Beyaz ırkta diğer ırklara göre daha yüksek oranlardadır [51] En yaygın olarak görülen NHL alt tipleri (şekil 3)'de verilmiştir.



Şekil 3. En yaygın görülen Non-Hodgkin lenfoma alt tipler [52]

2.3.2 Patogenez

2.3.2.1 Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma (KLL/SLL)

KLL/SLL, CD5 ve CD23'ü birlikte eksprese eden monomorfik küçük matür B hücrelerinden oluşan bir neoplazmdır. Küçük lenfositler tarafından diffüz yapısal silinme, prolenfositler ve paraimmünoblastlar içeren soluk proliferasyon merkezleri izlenmektedir. KLL ve SLL aynı hastalık olmasıyla birlikte, SLL terimi, dolaşımdaki KLL fenotipindeki hücre sayısının $< 5 \times 10^9/L$ olması ve kanıtlanmış nodal, dalak veya diğer ekstramedüller tutulumu olan vakalar için kullanılır [53].

2.3.2.2 Lenfoplazmatik Lenfoma (LPL)

LPL, kemik iliği tutulumu nodüler, yaygın ve/veya interstisyel infiltrat, hatta bazen paratrabeküler agregatlarla karakterizedir. İnfiltrat genellikle değişken sayıda plazma hücreleri, plazmasitoid lenfositler ve sıklıkla artan mast hücreleri ile karışmış küçük lenfositlerden oluşur. Lenf nodunda kısmi veya tam yapısal silinme olabilir.

Plazmositik diferansiyasyon gösteren diğer B hücreli lenfomaların dışlanması gerekmektedir. LPL'ler tipik olarak IgD negatiftir; B-hücresi ile ilişkili antijenleri (CD19, CD20, CD22 ve CD79a) eksprese eder; ve en tipik olarak CD25 ve CD38 ekspresyonu ile CD5, CD10, CD103 ve CD23 için negatiftir [54].

2.3.2.3 Folliküler Lenfoma (FL)

FL, genellikle en azından kısmen foliküler bir modele sahip olan germinal merkez B hücrelerinden (tipik olarak hem sentrositler hem de sentroblastlar) oluşan bir neoplazmdir. FL vakalarının çoğu, lenf nodu temel yapısını silen sıkı foliküller ile ağırlıklı bir modele sahiptir. Neoplastik foliküllerde genellikle manto zonu yoktur. Sentroblastların ve sentrositlerin oranının farklı bölgelerde (polarizasyon) değiştiği reaktif germinal merkezlerin aksine, FL'de iki tip hücre rastgele dağılır ve polarizasyon kaybolmuştur. Benzer şekilde, reaktif germinal merkezlerin karakteristiği olan tingible body makrofajları genellikle FL'de yoktur. B hücreleri ile ilişkili antijenleri (CD19, CD20, CD22 ve CD79a) ifade ederler ve genellikle BCL2, BCL6 ve CD10 için pozitif ve CD5 ve CD43 için negatiftirler. Pestisitlere ve herbisitlere çevresel olarak yüksek düzeyde maruz kalan bireyler, periferik kanda t(14;18) q32;q21) (IGH/BCL2) taşıyan hücrelerin sayısında artışa sahiptir [55]. Bu, bu tür bireyler arasında bildirilen artan FL riskini açıklamaya yardımcı olabilir. FL, büyük büyütmede (40x büyütme, 0,159 mm²) mikroskopik alan (HPF) başına ifade edilen 10 neoplastik foliküldeki mutlak sentroblast sayısının (büyük veya küçük) sayılması ile derecelendirilir [1] (Tablo 5). Pediatrik tip FL ile normal tip FL arasındaki farklar aşağıda verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 5. Folliküler lenfoma derecelendirmesi, büyük büyütmede (40x büyütme, 0,159 mm²) mikroskopik alanda (HPF) bulunan sentroblast sayısı [1]

Grade	Tanım
Grade 1-2 (düşük grade)	0-15 sentroblast /HPF
1	0-5 sentroblast /HPF
2	6-15 sentroblast /HPF
Grade 3	> 15 sentroblast /HPF
3A	sentrosit var
3B	Solid tabaka halinde sentroblast

HPF; büyük büyütmede mikroskopik alan

Tablo 6. Pediatrik tip Folliküler lenfoma ile normal tip Folliküler lenfoma karşılaştırması [56]

	Pediatrik tip FL	Normal tip FL
Yaş	Genç	İleri yaş (altıncı dekad)
Evre	Düşük (I - II)	Vakaların çoğunda, yüksek (III - IV)
Bölge	Baş ve Boyun	Değişken
Ekstranodal bölge	Yok	Bulunur, Değişken
Histoloji	Grade 3	Grade 1 - 3
BCL2 (IHC)	Negative / dim	Pozitif (genelde)
CD10	Pozitif (~100%)	Pozitif (genelde)
Ki67	Yüksek	Düşük (yüksek grad hariçinde)
t(14;18) IGH-BCL2	Yok	Mevcut, %90'a varan oranda
Flow sitometride B hücre monotipi	Sık	Sık
Monoklonal IgH yeniden düzenlenmesi	Sık	Sık
BCL6 veya MYC yeniden düzenlenmesi	yok	Değişken
Genetik	1p36 kaybı	Kompleks, değişken
Mutasyon	<i>TNFRSF14, MAP2K1, IRF8 (K66R)</i>	<i>CREBBP, EZH2, KMT2D</i>
Prognoz	Elverişli	Değişken

2.3.2.4 Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)

MHL, genellikle düzensiz nükleer konturlara sahip monomorfik küçük-orta boy lenfoid hücrelerden oluşan matür B hücreli neoplazmdır; vakaların >%95'inde bir CCND1 translokasyonu vardır. Neoplastik dönüştürülmüş hücreler (sentroblastlar), paraimmünoblastlar ve proliferasyon merkezleri yoktur. MHL, Hodgkin olmayan lenfomaların yaklaşık %3-10'unu oluşturur. Tümör hücreleri BCL2-pozitiftir, CD5, FMC7 ve CD43 için genellikle pozitiftir; IRF4/ MUM1 için bazen pozitif; ve CD10 ve BCL6 için negatiftir. CD23 negatif veya zayıf pozitif. Nükleer siklin D1, CD5-negatif olan vakaların azınlığı da dahil olmak üzere, mantle hücreli lenfomaların >%95'inde ifade edilir. SOX11, geriye kalan siklin D1-negatif ve blastoid vakalar dahil olmak üzere mantle hücreli lenfomaların >%90'ında sensitif pozitiftir [57].

2.3.2.5 Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma (DBBHL)

DBBHL, nukleusları normal makrofajlar kadar veya daha büyük olan veya normal lenfositlerin nukleuslarının iki katından daha büyük olan orta veya büyük B lenfoid hücrelerinin bir diffüz paternde gelişim gösteren neoplazmıdır. DBBHL, NOS, gelişmiş ülkelerde erişkin non-Hodgkin lenfomalarının %25-35'ini ve gelişmekte olan ülkelerde ise daha yüksek bir yüzdeyi oluşturur. Yaşlı bireylerde daha sık görülür. DBBHL'nin etiyojisi bilinmemektedir. Neoplastik hücreler tipik olarak pan-B hücre belirteçlerini (CD19, CD20, CD22, CD79a ve PAX5) eksprese eder, ancak bunlardan bir veya daha fazlasına sahip olmayabilir. CD30, özellikle anaplastik varyantta, vakaların %10-20'sinde ifade edilebilir. Neoplastik hücreler vakaların %5-10'unda CD5 eksprese edebilir. CD5+ DBBHL'ler genellikle de novo DBBHL'yi oluşturur, nadiren KLL/SLL'den kaynaklanmıştır. Hans algoritması kullanılarak immünohistokimya ile orijin hücresi alt tipi araştırılmaktadır. Ve iki alt tip bulunmaktadır. Germinal merkez B hücresi (GCB) alt tipi: CD10+ veya CD10-/BCL6+/MUM1- şeklinde immün profili sergiler. GCB olmayan alt tip (ABC alt tipini ve GEP tarafından sınıflandırılmayan vakaları kapsar): CD10-/BCL6- veya CD10-/BCL6+/MUM1+ şeklinde immün profili sergiler [58].

2.3.2.6 Burkitt Lenfoma (BL)

BL, sıklıkla ektranodal bölgelerde veya akut lösemi olarak ortaya çıkan, oldukça agresif fakat tedavi edilebilir bir lenfomadır. Bazofilik sitoplazmalı, yıldızlı gökyüzü manzarası görünümünde, monomorfik orta büyüklükteki B hücrelerinden ve çok sayıda mitotik figürden oluşur ve genellikle MYC gen translokasyonu vardır. Tingible body makrofajları apoptotik kalıntıları fagosite eder. EBV enfeksiyonunun sıklığı, BL'nin epidemiyolojik alt tipine göre değişir. Morfoloji, genetik analiz veya immünofenotipleme gibi tek bir parametre BL tanısında altın standart olarak kullanılamaz; birkaç tanısal tekniğin kombinasyonu kullanılır [1]. CD45(LCA) ile pozitifdir. Pan B hücre belirteçleri (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5) ve germinal merkez markerları (CD10, BCL6) pozitifdir. BCL2 daima negatifdir. Ki67 ile proliferasyon indeksi %100 olarak izlenmektedir. MYC proteini çoğu hücrede eksprese edilir [59].

2.3.3 Klinik Prezantasyon

Hastalığın prezantasyonu patolojik alt tiplerine göre değişiklik göstermektedir. HL'nin aksine NHL'de gastrointestinal, kemik iliği ve merkezi sinir sistem gibi ektranodal tutulumlar daha sık görülmektedir. Primer mediastinal B-hücreli lenfoma (PMBHL) mediastinal kitle şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kitlenin büyüklüğüne göre bası semptomları, öksürük, nefes darlığı ve bazen onkolojik acil olan süperior vena kava sendromu görülebilmektedir [60]. Endemik BL çocuklarda çenede kitle ve bazen orbitayı içine almış, komşuluk gösteren sinirlere bası şeklinde ortaya çıkmaktadır. %30 BL hastalarında primer gastrointestinal tutulum batında kitle ve invajinasyona bağlı akut batın ağrısı şeklinde ortaya çıkar. %20-30 hastalarda baş boyun, waldeyer halkası ve çevre lenf bezlerinden köken almaktadır. %10-30 BL hastalarında kemik iliği tutulumu görülmektedir [15, 29]. Merkezi sinir sistem tutulumu BL'de %8.8 ve DBBHL %2.6 oranda görülmektedir [61].

2.3.4 Değerlendirme ve Teşhis

Tanı için doku örnekleme gerekmektedir. İnce iğne biyopsi genelde yetersiz sonuç vermekte olup eksizyonel biyopsi önerilmektedir [62]. NHL alt tipleri kendine özgü morfolojik ve histolojik özellikler barındırmaktadır ve tüm örneklerde flow sitometri ile immünofenotiplendirme önerilmektedir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi BL'de önerilmekte ama DBBHL ve PMBHL gibi kemik iliğini nadir tutan alt tiplerde tutulum şüphesi yoksa yapılmayabilir [1, 15].

Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, elektolit, ürik asit, LDH, kalsiyum, fosfor, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve lomber ponksiyon bakılmaktadır.

Görüntüleme tekniği olarak, PA grafi, USG, BT, MR ve/veya tüm vücut PET/BT, PET/MR görüntülemesi önerilmektedir [31].

2.2.5 Evreleme

NHL'de hastalık ileri evrede tanı aldığı için doğru ve hızlı evreleme tanı ve tedavi açısından önem arz etmektedir. NHL evrelemede genel kabul gören 1980 yılında yayınlanan St. Jude's, Murphy Evreleme Sistemi'dir [63] (Tablo 07). Bazı sınırlamalardan dolayı 2015 yılında Uluslararası Pediatrik NHL Evreleme Sistemi (IPNHLSS) geliştirilmiş [64]. IPNHLSS evreleme sisteminde yeni alt tipler ve deri,

kemik, böbrek, kemik iliği ve merkezi sinir sistem tutulumları revize edilerek eklenmiştir (Tablo 08a). Ayrıca IPNHLSS evrelemesinde kullanılan ek bilgiler (Tablo 08b) de verilmiştir.

Tablo 7. NHL’da St. Jude’s, Murphy evrelemesi [63]

Evre	Tanım
Evre I	Mediasten veya batın tutulumu olmaksızın tek tümör (ekstranodal) veya tek anatomik alan (nodal)
Evre II	Bölgesel nodal tutulumu olan tek tümör (ekstranodal) Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla nodal alan Diyaframın aynı tarafında iki tek tümör (ekstranodal)±lenf nodu tutulumu Diyaframın aynı tarafında iki tek tümör (ekstranodal)±lenf nodu tutulumu Primer GI kanal tümörü, genellikle ileoçekal bölgede,±sadece ilişkili mezenterik nodların tutulumu*
Evre III	Diyaframın karşı taraflarında iki tek tümör (ekstranodal) Diyaframın üstünde ve altında iki nodal alan Tüm primer intratorasik tümörler (mediastinal, plevral, timik) Tüm yaygın primer intraabdominal hastalıklar** Diğer tümör bölgelerinden bağımsız olarak tüm paraspinal veya epidural tümör
Evre IV	Başlangıçta MSS ve/veya kemik iliği tutulumu ile birlikte yukarıdakilerden herhangi birinin olması

*Lokalize GİS lenfoması ile yaygın intraabdominal hastalık arasında, uygun tedavi sonrası farklı sağkalım örneklerinin olması sebebiyle ayrılmaktadır. Evre II hastalık tipik olarak sadece bağırsak segmentini±ilişkili mezenterik nodlar ile sınırlıdır, ayrıca primer tümörün segmental eksizyonu ile tamamen çıkarılabilmektedir. Evre III hastalık ise tipik olarak lenf yolu ile para-aortik ve retroperitoneal lenfatiklere, periton ve/veya mezenter boyunca implantlar, plaklar oluşturarak periton içi yayılım veya primer tümörün komşuluk yolu ile infiltrasyonu şeklinde yayılabilir. Gros tümör rezeksiyonu mümkün değildir ve batında asit olabilir.

**Hastalık başlangıcında kemik iliği tutulumu varsa, normal periferik yayma ve kemik iliğinde anormal hücre sayısı %25 veya daha az olmalıdır.

Tablo 8a. Uluslararası pediatrik NHL evreleme sistemi (IPNHLSS) [64]

Evre	Tanım
Evre I	Batın ve mediasten dışında tek tümör (Nodal, ektranodal, kemik veya cilt)
Evre II	Tek ektranodal tümör ve bölgesel lenf nodu tutulumu ≥Diaframın aynı tarafındaki iki nodal bölge tutulumu Tamamen çıkarılabilir primer gastrointestinal tümör (genellikle ileoçekal bölge) ± bölgesel mezenterik lenf nodları (malign asit ve komşu organ invazyonu varsa evre III kabul edilir)
Evre III	≥Diaframın üstünde ve/veya altında iki ektranodal tutulum (kemik ve cilt dahil) ≥Diaframın üstünde ve/veya altında iki nodal alan tutulumu Herhangi bir intratorasik tümör (mediasten, hiler, pulmoner, plevral, timik) Rezeksiyon derecesine bakılmaksızın karın içi veya retroperitoneal hastalık, karaciğer, dalak, böbrek ve/veya yumurtalık (Tamamen çıkarılabilir primer gastrointestinal tümör [genellikle ileoçekal bölge]±bölgesel mezenterik lenf nodları hariç) Paraspinal veya Epidural tutulum (diğer yerlerin tutulup tutulmadığında bakılmaksızın) Tek kemik tutulumu ve eş zamanlı ektranodal ve/veya bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu
Evre IV	Hastalık başlangıcında MSS (evre IV MSS), kemik iliği (evre IV kemik iliği) veya her ikisinin tutulumu ile birlikte yukarıda tanımlanan bulgulardan herhangi birinin olması

Not: Murphy tarafından önerilen sınıflandırmaya dayalı her bir evre için kemik iliği ve MSS tutulum derecesi belirtilmelidir [63].

Tablo 8b. IPNHLSS'da kullanılan evrelemede ek bilgiler [64]

Kemik İliği Tutulumu	<p>Kemik iliği tutulumu olan evre IV hastalık, kemik iliği aspirasyonunda \geq%5 blast veya lenfoma hücrelerinin morfolojik kanıtı ile tanımlanmaktadır. Bu tanım herhangi bir histolojik alt tip için geçerlidir ve IPNHLSS de korunacaktır.</p> <p>Her evrede kemik iliği tutulumun tipi ve derecesini tanımlamak için aşağıdaki kısaltmalar kullanılmalıdır:</p> <p>BMm: Morfolojiye göre kemik iliği pozitifliği (lenfoma hücrelerin yüzdesini belirtin)</p> <p>BMi: İmmünofenotip yöntemi ile kemik iliği pozitifliği (flow sitometri veya immünohistokimyasal analiz ile lenfoma hücrelerin yüzdesini belirtin)</p> <p>BMc: Fish veya sitogenetik analiz ile kemik iliği pozitifliği (lenfoma hücrelerin yüzdesini belirtin)</p> <p>BMmol: Moleküler teknikler ile kemik iliği pozitifliği (PCR tabanlı; tutulumun düzeyini belirtin)</p> <p>Kemik iliği tutulumun tanımlanması, kemik iliği biyopsisi ve bilateral kemik iliği aspirasyonun analizinden elde edilmelidir</p>
Periferik Kan Yayması	<p>Periferik kan yaymada tutulumu tanımlamak için aynı yukarıda tanımlanan yaklaşım kullanılmalıdır (yani, PBm, PBi, PBc, PBmol)</p>
MSS Tutulumun Pozitif Kabul Edilmesi	<p>MSS tutulumu aşağıdaki durumlarda pozitif kabul edilir:</p> <p>MSS'de herhangi bir tümöral kitle (görüntüleme teknikler ile tanımlanmış, örn. BT, MR)</p> <p>Ekstradural lezyonlarla açıklanamayan kranial sinir felci</p> <p>Beyin omurilik sıvısında (BOS) morfolojik olarak Blast hücresi görülmesi</p> <p>MSS pozitifliğini tanımlayan bu durumlar belirtilmelidir: MSS pozitif/kitle, MSS pozitif/kranial sinir felci, MSS pozitif/blast</p> <p>BOS durumu: BOS pozitifliği lenfoma hücrelerinin morfolojik olarak varlığına dayanır</p> <p>BOS'da herhangi bir sayıda blast görülmesi, tutulum kabul edilmelidir</p> <p>BOS durumu bilinmiyor (teknik zorluk, yapılmadı)</p> <p>Kemik iliğine benzer şekilde, BOS tutulumunun tipi olabildiğince tanımlanmalıdır</p> <p>BOSm: Morfolojik olarak BOS pozitif (blast/μL sayısını belirtin)</p> <p>BOSi: İmmünofeotip yöntemi ile BOS pozitifliği (flow sitometri veya immünohistokimyasal analiz ile lenfoma hücrelerin yüzdesini belirtin)</p> <p>BOSc: Fish veya sitogenetik analiz ile BOS pozitifliği (lenfoma hücrelerin yüzdesini belirtin)</p> <p>BOSmol: Moleküler teknikler ile BOS pozitifliği (PCR tabanlı; tutulumun düzeyini belirtin)</p>

NOT: Yeterli veri elde edilene kadar, hastalığı evrelemede PET dikkatle kullanılmalı ve PET sonuçları görüntüleme yöntemlerle elde edilen bilgi ile karşılaştırılmalı ve beraber değerlendirilmelidir. Kısaltmalar: BM, bone marrow; BMm, Bone marrow morfolojik; BMi, bone marrow immünofenotip; BMc, bone marrow sitogenetik; BMmol, bone marrow moleküler; PB, periferik blood; Fish, floresan in situ hibridizasyon; MSS, merkezi sinir sistem; BT, bilgisayarlı tomografi; MR, manyetik rezonans; PET, pozitron emisyon tomografi

2.3.6 Prognostik Faktörler

Pediyatrik NHL hastalarında, geleneksel tanı yöntemler ile çeşitli kötü prognostik faktörler tanımlanmıştır ve (Tablo 9)'de özetlenmiştir. Tanımlanan prognostik faktörler büyük ölçüde olaysız sağkalım olasılığını etkilemektedir.

Tablo 9. Pediyatrik NHL'da kötü prognostik faktörler [52, 65-72]

Tanım	Kötü prognostik faktör
Önceki hastalık	İmmün yetmezlik
Histoloji/Biyoloji	PMBHL alt tipi
	+ 7 q
	13 q delesyon
	R8q24
	LOH6q mutasyonu
	PTEN mutasyonu
	PIK3R1/PIK3CA mutations
	Teşhis sırasında çok yüksek LDH değeri
Yaş	Genç erişkin (adolesan)
Tanı Sırasında Bölge Tutulumu	MSS tutulumu
	Kemik iliği tutulumu
	Mediasten tutulumu
Tedaviye Yanıt	İlk tedaviye kötü yanıt

PMBHL; primer mediastinal B hücreli lenfoma, LDH; laktat dehidrogenaz, MSS; merkezi sinir sistemi

2.3.7 Tedavi

NHL'de tedavi modaliteleri 20. Yüzyılın başlangıcında HL tedavisinde kullanılan RT'nin başarısı ile gündeme gelmiştir [73]. Ancak zaman geçtikçe NHL'nin sistemik hastalık olduğu anlaşılmıştır ve çeşitli çalışma gruplarında KT'nin başarısı sonrasında radyoterapinin kullanımı sorgulanmaya başlanmıştır. Doğru tanı yöntemleri ve evreye özgü KT'nin geliştirilmesi ile RT ve cerrahinin rolü çok arka planda kalmıştır [74-76]. Küçük ve lokalize tümör dışında, ayrıca BL'nin ilocekal tutulumuna bağlı olarak intussusepsiyon dışında cerrahi müdahaleler sadece tanısal amaçlı olarak kullanılmaya başlanmıştır [77, 78]. Başlarda tek ajanlı KT rejimleri kullanılmış ve zamanla doğru tanı ve evreleme sonrasında siklofosamid, doksorubisin, oncovin ve prednison (CHOP) gibi kemoterapi rejimleri standard hale gelmiştir [79, 80]. Pediyatrik NHL'nin dört ana alt tipi çeşitli ilaçlara örn; steroidler, topoizomeraz-2 inhibitörler, vinka alkaloidleri, antrasiklinler ve alkilleyici ajanlara yanıt verir. Çeşitli alt tip ve histolojik gruplar farklı çalışmalar sonucunda özel

kombinasyonlar geliştirilmiştir [15]. (Tablo 10a) ve (Tablo 10b)'de en sık kullanılan KT rejimleri özetlenmiştir.

RT sonrası santral sinir sisteminden kaynaklanan nörokognitif bozukluklar, kardiyak ve pulmoner toksisite, ayrıca boyun veya mediasten bölgesine RT sonrası ikincil malignite gelişme riskleri sebebiyle ve etkili sistemik KT rejimlerinin başarısı sonrasında çocukluk çağı NHL hastalarında RT'nin rolü giderek azalmıştır [81]. Son 10 yılda çeşitli çalışma gruplarında primer kemik lenfoma hastalarının sadece KT ile başarılı bir şekilde tedavi olduğunu göstermiştir [82]. Ayrıca pediatrik onkoloji grubunun raporlarına göre histolojik alt tipe bakılmaksızın, Murphy Evre I ve Evre II olan hasatlarının KT ile sistemik kontrol sağlanabileceğini göstermiştir [83]. Tüm bu sonuçlar pediatrik NHL'de RT kullanımının belirgin ölçüde azalmasına sebep olmuştur.

Tablo 10a. Evresi düşük olan NHL hastalarında en sık kullanılan kemoterapi rejimleri [15]

WHO	Kemoterapi Rejimler
Lenfoblastik lenfoma, T ve B	NHL-BFM-95
Burkitt lenfoma	CHOP veya COPAD (LMB-96)
Diffüz büyük B-hücreli lenfoma	CHOP veya COPAD (LMB-96)
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	CHOP, NHL-BFM-90

WHO; Dünya sağlık örgütü, NHL; Non-Hodgkin Lenfoma, BFM; Berlin-Frankfurt-Munster, LMB; lenfoma malignant B-tip, CHOP; siklofosamid, doksorubisin, oncovin ve prednizon, COPAD; siklofosamid, vinkristin, prednizon and doksorubisin

Tablo 10b. Evresi yüksek olan NHL hastalarında en sık kullanılan kemoterapi rejimleri [15]

WHO	Kemoterapi Rejimler
Lenfoblastik lenfoma, T ve B	NHL-BFM-95
Burkitt lenfoma	COPAD (LMB-96) + Rituksimab
Diffüz büyük B-hücreli lenfoma	COPAD (LMB-96) + Rituksimab
Primer mediastinal B-hücreli lenfoma	DA-EPOCH-R
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	APO

WHO; Dünya sağlık örgütü, NHL; Non-Hodgkin Lenfoma, BFM; Berlin-Frankfurt-Munster, LMB; lenfoma malignant B-tip, COPAD; siklofosamid, vinkristin, prednizon and doksorubisin, DA-EPOCH-R; Doz ayarlanmış, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosamid, doksorubisin, Rituksimab, APO; adriamisin, prednizon, and vinkristin

2.4 ¹⁸F-FDG PET Görüntülemesi

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayılımı yapan radyofarmasötiklerin görüntülemesini sağlayan sistemdir. Pozitron yayılımı yapan radyonüklidler kısa yarı ömürlü ve düşük atom numarasına sahip elementlerdir. Bu radyonüklidler siklotronda yüklü partiküllerin hızlandırılması ile elde edilmektedir. Günümüzde en yaygın kullanılan pozitron yayan radyonüklid Flor-18'dir. Flor-18 %97 oranda pozitron ve %3 elektron yakalama ile bozunmaktadır. Yar ömrü 110 dakika olması sebebiyle en ideal görüntüleme zamanına sahip radyonüklittir.

FDG fizyolojik glukoz analogudur ve normal hücelere glukoz taşıyıcılar tarafından aktif transport ile hücre içine alınmaktadır. Kanser hücrelerinde glukoz metabolizması artmıştır ve dolayısıyla taşıyıcı proteinler ve glukoz metabolizmasında rol alan enzimlerde de belirgin derece artış görülmektedir. Heksokinaz 2 enzimi hücre içerisinde glukoz fosforilasyondan sorumludur. Normal hücrede glukoz fosforillenerek Glukoz 6-fosfata dönüşmekte ve sıklüse devam eder ancak FDG hücre içerisinde polar bir molekül olan FDG 6-fosfata dönüşmekte ve hücre içerisinde birikmektedir. ¹⁸F-FDG ile işaretlendiği takdirde glukoz metabolizması artan kanser hücrelerin görüntülemesinde kullanılan temel prensibi oluşturur.

¹⁸F-FDG PET sistemi teknolojinin gelişmesi ile BT veya MR modaliteleri ile birleştirilerek hem atenüasyon düzeltmesi hem de morfolojik bilginin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Hücrelerin metabolik durumu, morfolojik ayrıntı ve tüm vücut taramasına imkan sağladığı için ¹⁸F-FDG PET/BT veya ¹⁸F-FDG PET/MR görüntüleme sistemleri sayısız çalışmalar sonucunda başta onkolojik hastalıklar olmak üzere benign/malign lezyon ayırımında, Radyoterapinin planlamasında, Biyopsi yerinin belirlenmesinde, enfeksiyöz-enflamatuvar hastalıklarda, Kardiyoloji ve Nöroloji gibi çeşitli kliniklerde kullanımı gün geçtikçe artmaktadır [84].

2.4.1 Lenfoma'da ¹⁸F-FDG PET'nin yeri

1999 yılında ilk NHL ve aynı zamanda HL için standardize edilmiş yanıt kriterleri Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu (National Cancer Institute Working Group) tarafından yayımlanmış ve 2007 yılında Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Group) tarafından Lenfoma da standardize edilmiş yanıt kriterleri olarak revize edilmiştir [85, 86]. Günümüzde sayısız çalışmada Lenfoma

evrelemede, interim (KT cevabını ara değerlendirme), tedaviye yanıt ve nüks hastalık tespitinde ^{18}F -FDG PET/BT veya ^{18}F -FDG PET/MR en yaygın kullanılan görüntüleme tekniğidir. ^{18}F -FDG PET görüntülemesi çalışmalarda %10 ila %30 hastada evre değişikliğine sebep olmuştur. Diğer tanı yöntemlere kıyasla daha sık evre yükselmesine sebep olurken genel olarak tedavi sonuçları üzerine kanıtlanmış ekstra bir etkisi bulunamamıştır. Diğer taraftan bakıldığında doğru evreleme sonucunda hastaların yetersiz ve/veya aşırı tedavi almasının önüne geçmektedir [87]. ^{18}F -FDG PET görüntülemesi RT tedavisi öncesi metabolik olarak aktif veya rezidiv hastalığın göstermesinde ve ışınlanacak alanın genişliğini belirlemesinde son derece önem arz etmektedir [88, 89]. ^{18}F -FDG PET/BT uzun zamandır onkolojik hastalarda kullanılmakta ve onkolojik hastaların rutin evrelemede kılavuzda yerini almıştır. ^{18}F -FDG PET/MR görece daha yeni teknoloji olmasına rağmen birçok hastalıkta olduğu gibi lenfoma hastalarında da PET/BT gibi benzer tanısal doğruluğa sahip olduğunu gösteren sayısız çalışma mevcuttur. Hatta bazı çalışmalarda özellikle çocuk hastalarda PET/MR'ın kullanımı radyasyon maruziyetini %75'e kadar azaltabileceği gösterilmiştir [90-95]

2.4.1.1 Evreleme

Lenfoma yüksek FDG afinitesi göstermesi nedeniyle PET görüntülemesi için en ideal kanser grubunu oluşturmaktadır. Lugano sınıflaması FDG afiniteli lenfoma alt tiplerin evrelemede rutin olarak ^{18}F -FDG PET/BT veya ^{18}F -FDG PET/MR çekimini önermektedir. İndolan lenfoma, KLL/SLL veya MZL gibi FDG afinitesi düşük olan bazı NHL alt tiplerinde ^{18}F -FDG PET görüntülemesi zorda kalmadıkça önerilmemektedir [31, 96, 97].

2.4.1.2 İnterim (Ara Dönem)

İnterim ^{18}F -FDG PET genel olarak 2 kür KT sonrası değerlendirilmekte olup lenfoma tedavisini kişiselleştirmede en önemli faktörlerdendir. İnterim ^{18}F -FDG PET' in negatif olması, klinik sonuçların güvenilir göstergesi ve iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [98]. HL'de tedaviye çok iyi cevap alındığı durumlarda RT gereksinimi ortadan kaldırılabilir mi sorusuna birçok çalışmada cevap aranmaktadır. Her halükarda HL'de interim ^{18}F -FDG PET sonucuna göre tedavi seçeneklerinde değişiklikler yapılabilir ancak DBBHL'de interim ^{18}F -FDG PET çalışmasında iyi yanıt alınsa dahi tedavi indirilmesi önerilmemektedir [96].

2.4.1.3 Tümörün Tedaviye Yanıt Değerlendirmede Kriteri

Tümörün tedaviye yanıtı değerlendirilmesi için 5-puanlı vizüel olarak değerlendirilen ‘‘Deauville Skorlaması’’ sistemi geliştirilmiştir. (Tablo 11)’da özetlenmiştir [99]. Deauville Skorlaması erişkin hastalarda tümörün metabolik yanıtını değerlendirmede kullanmıştır ve daha sonra pediatrik yaş grubunda da kullanıma başlanmıştır . Çalışmalarda tedavi cevabın değerlendirilmesinde anatomik yanıtın ziyade metabolik olarak yanıtın daha önemli olduğu vurgulanmaktadır [96, 97, 100] (Tablo 12).

Tablo 11. 5-Puan Deauville skorlaması [99].

Skor	Açıklama
1	Uptake yok
2	Uptake \leq Mediasten
3	Uptake $>$ Mediasten ancak \leq Karaciğer
4	Uptake Karaciğerden hafif fazla
5	Uptake Karaciğerden belirgin şekilde yüksek veya yeni lezyon
X	Lenfoma ile ilişkisi olmayan artmış tutulum gösteren lezyon

Tablo 12. Tedavi yanıtı değerlendirmek için revize edilmiş kriterler [97]

Yanıt Durumu	FDG PET/BT’ye Göre Yanıt	
Tam yanıt (CR)	Tam metabolik yanıt	
	Lenf nodlar ve ektranodal alanlar	DS 1, 2 veya 3* - rezidv kitle olması veya olmaması, KT veya miyeloid koloni uyarıcı faktörlere bağlı olarak waldeyer halkası veya yüksek fizyolojik uptake olan ektranodal bölgelerde veya dalak veya kemik iliği aktivasyonu olduğu durumlarda uptake normal mediasten ve/veya karaciğerden fazla olabilir. Bu gibi durumlarda inisyel bölgedeki tutulum çevre normal dokulardan yüksek değil ise tam metabolik yanıt kabul edilebilir.
	Ölçülemeyen lezyon	Uygulanamaz
	Organ büyümesi	Uygulanamaz
	Yeni lezyon	Yok
	Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutan lezyonun olmaması

Parsiyel yanıt (PR)	Parsiyel metabolik yanıt	
	Lenf nodlar ve ektranodal alanlar	DS 4 veya 5 ve baseline çekime göre azalmış uptake ve her hangi boyutlu rezidv kitle(ler)
	Ölçülemeyen lezyon	Uygulanamaz
	Organ büyümesi	Uygulanamaz
	Yeni lezyon	Yok
	Kemik iliği	Baseline çalışmasına göre azalmış uptake olsa da normal kemik iliği uptake göre daha yüksek olması (KT sonucunda kemik iliği reaktif hiperplaziye bağlı olarak diffüz tutulum sayılmaz). Lenf nodu yanıtı olduğu halde kemik iliğinde fokal değişiklikler olması halinde MRG veya biyopsi ile ileri değerlendirilmesi veya aralıklı çekim yapılmalı
Stabil hastalık (SD) veya yanıtız hastalık	Metabolik yanıtın olmaması	
	Hedef lenf nodları/nodal kitleler, ektranodal lezyonlar	DS 4 veya 5 ve interim veya tedavi sonunda baseline çekime göre belirgin bir değişikliğin olmaması
	Ölçülemeyen lezyon	Uygulanamaz
	Organ büyümesi	Uygulanamaz
	Yeni lezyon	Yok
	Kemik iliği	Baseline çekime göre herhangi bir değişiklik yok
Progrese hastalık (PD)	Progrese metabolik hastalık	
	Hedef lenf nodları/nodal kitleler, ektranodal lezyonlar	DS 4 veya 5 ile birlikte baseline çalışmasına göre tutulum yoğunluğunda artış ve/veya interim – tedavi sonu çalışmasında lenfoma ile uyumlu FDG afiniteli yeni lezyon
	Ölçülemeyen lezyon	Yok
	Yeni lezyon	Başka bir etiyolojiyi (enfeksiyon, enflamasyon) işaret etmeyen lenfoma ile uyumlu yeni FDG afiniteli odaklar. Yeni lezyonların etiyolojisi hakkında belirsizlik olduğu durumda biyopsi veya aralıklı çekim tekrarı yapılabilir
	Kemik iliği	Nüks eden veya yeni FDG afiniteli odaklar

FDG; florodeoksiglukozdur, PET/BT; pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi, MRG; manyetik rezonans görüntüleme, DS; deauville skorlaması,

*Standart bir tedavi ile interim PET sırasında DS skoru 3 olan hastalar iyi prognoza işaret eder. Bununla birlikte tedavi yoğunluğunun azaltılmasını araştırmak için yapılan PET çalışmasında ise 3 skoru yetersiz yanıt olarak kabul edilebilir (yetersiz tedaviyi önlemek için).

2.4.1.4 Tedavi Sonrası İzlem/Takip

Cheson ve ark. Çalışmasında HL ve NHL'nin izlem ve takibinde rutin olarak ^{18}F -FDG PET taramasını önermemektedir [97]. Benzer şekilde birçok çalışmada remisyonda lenfoma hastaların takibinde ^{18}F -FDG PET'nin yeri tartışmalıdır. Sebebi ise ^{18}F -FDG PET'in %20lere varan yanlış pozitiflik oranı, gereksiz biyopsiler, maliyet, hasta endişesi ve radyasyon maruziyetine yol açmasıdır. İzlemde klinik takibin ön planda tutulması önerilmektedir [101-103].

2.3.1.5 Radyoterapi Planlamada FDG PET'in Yeri

RT planlamasında ^{18}F -FDG PET/BT veya ^{18}F -FDG PET/MR'ın yalnızca BT'ye göre lezyonun lokalizasyonunu belirlemede daha üstündür. Çalışmalarda lenfoma hastalarda RT öncesinde ^{18}F -FDG PET'in çekilmesi hedef hacimlerin büyük oranda değişmesine sebep olmuştur [104, 105]. Lenfoma da tedavi öncesi ^{18}F -FDG PET görüntülemesi inisyalde tutulan lenfoma volümünü belirlemek için kullanılır. Tedavi öncesi ^{18}F -FDG PET görüntüleri daha sonra KT sonrası BT veya ^{18}F -FDG PET görüntülemesi ile birleştirilerek, tümörün küçülmesini ve diğer anatomik detayları göz önünde bulundurarak RT alacak dokunun volümü belirlenir. INRT (Involved Node Radiation Therapy) tedavi tekniği için tedavi öncesi ^{18}F -FDG PET görüntülemesinin tedavi yapılacak pozisyonunda çekilmesi önerilmektedir. Aksi takdirde klinik hedef hacmini INRT kadar azaltmak mümkün olmayabilir ve tümör sınırlarını kaçırmamak adına daha büyük marj kullanan ISRT (Involved Site Radiation Therapy) tekniği uygulanır [106-109].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Evreni ve Hasta Seçim Kriterleri

3.1.1 Çalışma Evreni

Ocak 2018 – Ocak 2023 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana bilim Dalı'na, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'ndan Onkolojik FDG PET/MR görüntüleme için yönlendirilen toplam 1013 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çekim endikasyonları incelendikten sonra aşağıda belirtilen çalışmaya alınma kriterlere göre toplamda 25 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir

3.1.2 Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Ocak 2018 ile Ocak 2023 tarihleri arasında tüm vücut ¹⁸F-FDG PET/MR görüntüleme yapılmış olan,
- Histopatolojik olarak Lenfoma tanısı olan,
- Primer evreleme endikasyonu ile başvuran,
- 18 yaş altındaki hastalar,
- Lenfoma ile ilgili KT, RT veya tanısal amaçlı biyopsi dışında cerrahi işlem yapılmamış olan hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2 Dışlanma Kriteri

- Tedavi sonrası ve/veya remisyonda takip edilen ve ¹⁸F-FDG PET/MR çekilen hastalar,
- Bölgesel (karnial veya kardiyak) ¹⁸F-FDG PET/MR görüntüleme yapılmış olan,
- PET/MR cihazını tolere edemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2 Hasta Popülasyonu

25 hastanın yaş ortalaması 15±5 yaş, erkek:kadın oranı 15:10 olarak görüldü. 21 (%84) hasta HL tanılı olup alt tiplere bakıldığında 11 (%44) hasta NS, 1 (%4) hasta LR, 6 (%24) hasta MC, 3 (%12) hasta ise NLP tanısı almıştı. 4 (%16) hasta Burkitt lenfoma (NHL) tanısı almıştı. Hastaların ortalama yakınma süresi 8 hafta (aralık: 1-32 hafta) idi. Dört (%16) hastada B-sembtom ve bulky hastalık mevcuttu.

Sekiz (%32) hastada doku örneklerinde EBV DNA pozitif saptanmıştı. Tanı anında ortalama biyokimyasal değerler; ESR için 21 mm/saat (4-78), LDH için 269 U/L (177-1262) ve Ferritin için 137 µg/L (30-894) olarak ölçülmüştü. Tüm hastalara 2 kür kemoterapi sonrası ara değerlendirme yapılmış olup kontrollerinde radyolojik olarak USG – MR veya daha sıklıkla ¹⁸F-FDG PET/MR görüntülemesi tercih edilmişti. Hastalar ortalama 5±1 kür KT almıştı, 19 (%76) hasta ise ilave RT tedavisi almıştı. Standart tedavi sonrası tekrarlayan nüks nedeniyle kök hücre nakli yapılan bir hasta hariç tüm hastalar standart tedaviye iyi yanıt vermişti ve son kontrollerinde tüm hastalar remisyonda takip edilmekteydi. Hastaların özellikleri (Tablo 13)'de verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların özellikleri

Değişken	Değerler
Toplam hasta sayısı (n)	25
Erkek	15 (%60)
Kadın	10 (%40)
Yaş (ort. ± std. D)	15±5
Yakınma süresi (ort. hafta ± std.D)	9±8
Tanı anında	
ESR (mm/saat)	26±23
LDH (U/L)	312±209
Ferritin (µg/L)	116±212
B-semptom pozitifliği (n)	4 (%16)
EBV DNA pozitifliği (n)	8 (%16)
Bulky hastalık varlığı (n)	4 (%16)
Kemik iliği biyopsisi (n)	
Pozitif	1 (%4)
Negatif	17 (%68)
Yapılmayan	7 (%28)

Std.D, standart sapma; ort, ortalama; L, litre; µg, mikrogram;

3.3 ¹⁸F-FDG PET/MR Görüntüleme

Tüm vücut ¹⁸F-FDG PET/MR görüntüleme Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana bilim Dalı'nda bulunan 3-Tesla TOF PET/MR (GE Signa PET/MRI, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) cihazında yapılmıştır. Hastalara en az 4 saat açlık sonrası FDG enjeksiyonu yapılmış olup enjeksiyon öncesi ortalama kan şekeri 103±25 mg/dl olarak ölçülmüştü. Hastalara ortalama 3,4±1,0 mCi/kg (125 MBq/kg) ¹⁸F-FDG FDG intravenöz (İ.V) olarak enjekte edilmişti. Enjeksiyondan önce

hastalara oral veya İ.V kontrast ajanı uygulanmamıştı. Enjeksiyondan sonra hastalar izole odada bekletilmiş ve FDG enjeksiyonundan ortalama 66 ± 11 dakika sonra PET/MR görüntüleme başlamıştı.

PET/MR cihazına hastalar sırt üstü pozisyonda, Nörovasküler ve Anterior array koil kullanılarak yatırılmış. PET/MR hibrit sistemde PET imajları ve MR sekansları eş zamanlı alınmıştır. Alınan MR sekansları: Anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltmesi için [MRI-based attenuation correction (MRAC)], (ortalama 5 yatak) tüm vücut T1-ağırlıklı (T1A) 3D dual-echo fast spoiled gradient recalled echo liver-accelerated volume acquisition sequence (LAVA-FLEX), Tüm vücut koronal T2-ağırlıklı (T2A) Short Tau Inversion Recovery (STIR), Tüm vücut difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) single-shot echo-planar (SE/EPI) $b=50 \text{ s/mm}^2$ ve $b=1000 \text{ s/mm}^2$ değerleri kullanılarak görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient) (ADC) elde edilmiş. Tüm hastalara karaciğere yönelik bölgesel aksiyel T2A Fast Recovery Fast Spin Echo (FRFSE)/ Proprietary Name For Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines With Enhanced Reconstruction (PROPELLER) sekansı alınmış. Toraks veya Pelvis bölgesinde lezyon izlenen hastalarda ise bu bölgelere yönelik T2A FRFSE/PROPELLER sekansı alınmış. Boyun bölgesinde lezyon bulunması halinde tek yatak olacak şekilde bu bölgeden T2A IDEAL Dixon sekansı kullanılmış. Kullanılan MR sekans özellikleri (Tablo 14a)'da özetlenmiştir. PET imajları MR sekansları ile eş zamanlı olarak yatak başı 3 dakika, 256×256 matriks, 5mm kesit kalınlığı ve 40 mm görüş alanı (FOV) ile 2 iterasyon ve 28 subset olacak şekilde alınmış. MRAC verileri, atlas tabanlı atenüasyon düzeltme haritası ve vendor-based algoritma kullanılarak PET atenüasyon düzeltmesi yapılmış. PET görüntüleme protokolü özellikleri (Tablo 14b)'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak ayrı ayrı PET ve MR görüntüleri, ikisinin birlikte kullanıldığı füzyon görüntüsü ve maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüleri elde edilmiş.

Tablo 14a. ¹⁸F-FDG PET/MR'ın MR sekanslarının protokolü

MR Sekanslar	T1A 3D LAVA-FLEX	T2A STIR	T2A FRFSE / PROPELLER	T2A IDEAL Dixon	DAG b-değeri, 50-1000
Düzlem	Aksiyel, koronal, sagittal	Koronal	Aksiyel	Aksiyel	Aksiyel
TR (ms)	4,9	5520	8000	5591	4000
TE (ms)	1,3	42	66	100	63,8
TI (ms)	-	180	-	-	250
FA (°)	12	111	-	111	-
NEX	1	2	1	1	B50=3 B1000=6
Gap (mm)	0	1	1	1	1
Kesit kalınlığı (mm)	2	5	5,0	4	4
FOV (mm)	44	48	46	30	42
Matriks	300x224	256x192	256x256	320x256	96x128
Aküzyon zamanı/yatak	16 sn	2,5 sn	4,4 dk	4 dk	2,5 sn

MR, manyetik rezonans görüntüleme; T1A, T1-ağırlıklı; LAVA-FLEX, liver imaging with volume acceleration-flexible; T2A, T2-ağırlıklı; DAG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme; STIR, Short Tau Inversion Recovery; FRFSE, Fast Recovery Fast Spin Echo; PROPELLER, proprietary name for periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction; IDEAL, Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation; TR, time of repetition; TE, time of echo; TI, time of inversion; FA, flip angle; NEX, number of excitations; FOV, field of view; sn, saniye; dk, dakika

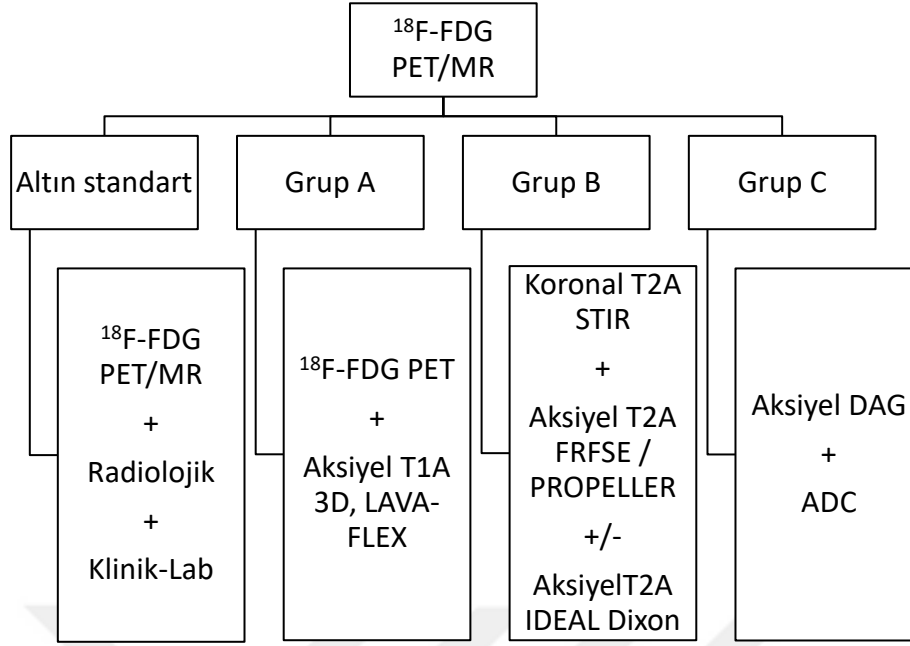
Tablo 14b. ¹⁸F-FDG PET/MR'ın PET taramasının protokolü.

Aküzyon zamanı /yatak	Rekonstrüksiyon	İterasyon	Subset	FOV (mm)	Kesit kalınlığı (mm)	Matriks
3 dk	OSEM+TOF (VUE Point FX)	2	28	60	5	192x192

PET, pozitron emisyon tomografi; FOV, field of view; OSEM, ordered subsets expectation maximisation iterative reconstruction algorithm; TOF, Time-of-flight

3.3.1 Görüntülemenin Yorumlanması

Lenfoma tanılı 25 hastanın evreleme için çekilmiş olan ^{18}F -FDG PET/MR görüntüleri retrospektif olarak incelendi. PET imajları bölümümüzde bulunan PET istasyonu (AW VolumeShare 7, GE Medical Systems, Buc, France) kullanılarak 10 yılın üzerinde deneyimi bulunan Nükleer Tıp uzmanı tarafından, MR sekansları ise 8 yıl deneyime sahip Pediatrik Radyoloji uzmanı hekimler tarafından değerlendirildi. Görüntüler aşağıda verilen 3 ayrı veri kümesi kombinasyonu şeklinde yorumlanmıştır (Şekil 4): Grup A: ^{18}F -FDG PET + aksiyel 3D T1A LAVA-FLEX; Grup B: koronal T2A STIR + aksiyel T2A FRFSE/PROPELLER ± Aksiyel T2A IDEAL Dixon ve Grup C: DAG + ADC. Hastaların lenfoma olduğunu ve görüntülemenin evreleme amacıyla çekildiği bilgisine sahip olan Nükleer Tıp uzmanı PET imajlarını ve Pediatrik Radyoloji uzmanı MR sekanslarını birbirinden kör bir şekilde yorumladı. Hekimlere tüm veri kümesi için lenfomanın lenf nodu ve/veya ektranodal tutulumu olup olmadığını tanımlamaları istendi. Lenf nodları; waldeyer halkası, timus, servikal, supraklaviküler, anterior mediastinel, paratrakeal, akciğer hiler, diafragmatik, karaciğer hiler, dalak hiler, mezenterik, paraçölyak, para-aortokaval, iliak ve inguinal olarak bölgelere ayrıldı. Ektranodal bölgeler ise karaciğer, mide, pankreas, böbrek, bağırsak, akciğer, göğüs duvarı, plevra, perikard ve kemik olarak belirlendi. Dalak ve kemik iliği nodal ve ektranodal organlardan bağımsız olarak ayrı ayrı incelendi. Lezyon sayısına bakılmaksızın tutulum yerleri bölgesel olarak belirlendi. Lenf nodlardan komşu yapılara taşan lezyonlar ektranodal tutulum olarak kabul edildi.



Şekil 4. Çalışmada kullanılan veri kümeleri

PET imajlarında tüm vücutta en yüksek maksimum Standart Uptake Değerine (SUVmaks) sahip olan lezyon ölçüldü. Nodal ve/veya ekstranodal lezyonlardan mediastinal kan havuzu aktivitesinden daha yüksek FDG tutulumu olanlar pozitif kabul edildi. Waldeyer halkasında asimetrik ve karaciğere oranla yüksek FDG tutulum olduğu zaman pozitif kabul edildi. Kemik iliğinde fokal veya heterojen artmış FDG tutulumu olduğu zaman pozitif kabul edildi. Dalakta ise fokal görünümde veya karaciğere oranla yüksek FDG tutulumu olduğu zaman pozitif kabul edildi.

T2 ağırlıklı, T1 ağırlıklı ve STIR sekansları ile DAG MR sekansları, MR'ın yüksek yumuşak doku kontrastı sağlaması ve lezyonları sinyal özelliklerine göre karakterize etmesi özelliği sayesinde nodal ve ekstranodal tutulum varlığı açısından değerlendirildi. Nodal tutulumunun değerlendirilmesi, T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı görüntülerde anatomik olarak daha önce belirtilen lokalizasyonlardaki kısa eksen çapı 10 mm'den büyük olan ve DAG sekanslarda difüzyon kısıtlanması gösteren lenf nodları not edildi. Ekstranodal tutulumun değerlendirilmesinde ise beyin, tükürük bezleri, tonsil, dalak, safra kesesi, adrenal bezler, prostat, testisler, penis, endometrium, overler, omurilik, periferik sinirler ve kemik gibi bazı sağlıklı ekstranodal yapıların doğal difüzyon parlaklığı gösterdiği bilinerek DAG'lerde iskelet sisteminin herhangi bir bölgesinde düzensiz, kötü sınırlı komşu kas planlarına

doğru uzanan ve kısıtlanmış difüzyon, yüksek T2, düşük T1 sinyali gösteren lezyonlar ile akciğer, karaciğer, dalak, böbrek gibi ektranodal bölgelerde T2, T1 ağırlıklı, STIR ve DAG sekanslarda fokal lezyon, nodül veya kitle varlığı gibi odak olarak ayırt edilebilen lezyonların varlığı tutulum açısından pozitif kabul edildi.

3.3.2 Referans Standart

Hastaların klinik takip verileri, laboratuvar bulguları, kemik iliği biyopsisi ve tanı sırasında kullanılan diğer radyolojik görüntülemelerin (örneğin dalak USG gibi) sonuçları kullanılarak referans altın standart oluşturuldu.

3.4 İstatiksel Analiz

Çalışmada istatiksel analiz yapmak için SPSS software version 25.0 (Copyright IBM Corporation 1989, 2017) ve MedCalc Software Ltd. Diagnostic test evaluation calculator (Version 22.009; accessed July 16, 2023) [110] kullanıldı. Shapiro-wilk test ile verilerin dağılımına bakıldı. Çalışma evrenin tüm popülasyonu hasta olduğu için tutulumlar lezyon bazlı incelendi. Altın standart olan grup ile diğer gruplar karşılaştırıldı ve PET/MR'ın klinik tanısal performansına bakıldı. Ek olarak veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığında Mann-whitney-U testi (Spearman korelation) ve T-testi (Pearson korelation) ile incelendi. Cinsiyete göre yaş, FDG dozu ve Karaciğer SUVort arasındaki ilişki ayrıca SUVmaks ile Hodgkin lenfoma'nın NS ve diğer (MC, LR ve NLP) alt tipleri arasında anlamlı ilişki olup olmadığına bakıldı. Hasta verilerin dağılımı (Tablo 15)'de verilmiştir.

Tablo 15. Hasta grubunun dağılımı ve özellikleri

Hasta no.	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Evre	EBV DNA	B-semptom	K.i biyopsi	Radyolojik	Hastalık dağılımı	KT	RT	En yüksek
1	15	E	BL	4	+	-	-	USG	Supra-infradiafragmatik LN, pankreas, böbrek, plevra, K.i	NHL BFM	-	14,5
2	15	K	HL, NS	2A	-	-	yok	USG	Supradiafragmatik LN	ABVD	+	9,45
3	21	E	HL,NL P	2A	-	-	-	USG	Supradiafragmatik LN	ABVD	-	9,43
4	14	K	HL, NS	2B	+	-	-	MR	Supradiafragmatik LN	EURO NET	+	12,65
5	11	E	BL	2	-	-	-	USG	Supradiafragmatik LN	NHL BFM	-	33,41
6	18	E	HL, NS	3SB	-	-	-	USG	Supra-infradiafragmatik LN, dalak	ABVD	+	13,2
7	20	K	HL, NLP	2A	-	-	yok	USG	Supradiafragmatik LN	ABVD	-	8,27
8	18	K	HL, NS	3SB	-	+	-	USG	Supra-infradiafragmatik LN, dalak	ABVD ,COPP	+	16,08
9	23	K	HL, NS	2A	-	-	yok	USG	Supradiafragmatik LN	ABVD	+	6,84
10	8	K	BL	3	+	-	-	USG	İnfradiafragmatik LN, bağırsak	NHL BFM	-	13,95
11	16	E	HL, NLP	3A	-	-	-	USG	Supra-infradiafragmatik LN	ABVD ,COPP	+	9,42
12	8	K	HL, LR	4B	-	-	+	USG	Supra-infradiafragmatik LN, K.i	EURO NET	+	5,56
13	18	E	HL, MC	4SA	-	-	-	USG	Supra-infradiafragmatik LN, akciğer, dalak	ABVD ,COPP	+	9,87
14	18	E	HL, NS	2A	-	-	yok	USG	Supradiafragmatik LN	ABVD	+	13,93
15	11	E	HL, MC	3A	+	-	yok	USG	Supra-infradiafragmatik LN	ABVD	+	8,72

Hasta no.	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Evre	EBV DNA	B-semptom	K.İ biyopsi	Radyolojik	Hastalık dağılımı	KT	RT	En yüksek
16	20	E	HL, NS	2AE	-	-	-	USG	Supradiafragmatik LN, göğüs duvarı	ABVD, COPP	+	14,98
17	17	K	HL, NS	4SA	-	-	+	USG	Supra-infradiafragmatik LN, akciğer, karaciğer, dalak, K.İ	EURO NET CI	+	15,53
18	5	E	HL, NS	3SB	-	+	-	USG	Supra-infradiafragmatik LN, dalak	ABVD	+	10,84
19	16	E	HL, MC	3SB	+	+	yok	USG	Supra-infradiafragmatik LN, dalak	ABVD	+	11,91
20	17	E	HL, NS	4A	-	-	-	USG	Supra-infradiafragmatik LN, akciğer	ABVD, COPP	+	5,37
21	20	K	HL, MC	3A	+	-	yok	USG	Supra-infradiafragmatik LN	ABVD	+	10,96
22	17	K	HL, NS	2B	-	-	yok	USG	Supradiafragmatik LN	ABVD	+	11,62
23	10	E	HL, MC	4SA	+	-	-	USG	Supra-infradiafragmatik LN, dalak, K.İ	ABVD, COPP	+	13,49
24	12	E	HL, MC	3SB	+	+	-	USG	Supra-infradiafragmatik LN, dalak	ABVD, COPP	+	16,69
25	10	K	BL	3	yok	-	-	USG	Supra-infradiafragmatik LN, dalak, pankreas, uterus	NHL BFM	-	13,07

E; erkek, K; kadın, HL; Hodgkin lenfoma, NS; nodüler sklerozan, MC; mikst sellüler, LR; lenfositlen zengin, NLP; nodüler lenfosit predominant, EBV; Epstein-Barr virüsü, K.İ; kemik iliği, USG; ultrasonografi, MR; manyetik rezonans, KT; kemoterapi, RT; radyoterapi, SUV maks; standardize edilmiş maksimum uptake

4. BULGULAR

Hastaların tutulumu lezyon bazlı analiz ile değerlendirildi. Her hasta için en yüksek SUVmaks değerine sahip olan lezyon ölçüldü. En yüksek ortalama SUVmaks değeri $12,38 \pm 5,38$ idi. Karaciğer SUVort değeri ise $1,31 \pm 0,38$ ölçüldü.

Referans standarda göre toplamda 215 lenfoma tutulumu olan lezyon tespit edildi. A grubu (FDG PET + T1A 3D, LAVA-FLEX) 3 yanlış pozitif lezyon dışında 215 lezyonun (%100) tamamını doğru tahmin etti. B grubu (T2A STIR + T2A FRFSE / PROPELLER) 204 lezyonu (%95) ve C grubu (DAG + ADC) 203 (%94) lezyonu doğru olarak saptadı. Lezyonlar nodal, ektranodal, kemik iliği ve dalak olarak ayrı ayrı gruplar şeklinde incelendi ve tüm grupların referansa göre gerçek lezyon dağılımı aşağıda (Tablo 16)'de verildi.

Tablo 16. Nodal, ektranodal, kemik iliği ve dalak olarak bakıldığında referans standarda göre grupların total gerçek lezyon dağılımı

	Referans standart (n)	Grup A (n)	Grup B (n)	Grup C (n)
Lezyon bazlı	215	215 (%100)	204 (%95)	203 (%94)
Nodal	184	184 (%100)	179 (%97)	179 (%97)
Ektranodal	16	16 (%100)	16 (%100)	16 (%100)
Kemik iliği	4	4 (%100)	2 (%50)	2 (%50)
Dalak	9	12 (%100)	7 (%77)	6 (%66)

Nodal hastalıkta Grup A tüm lezyonları doğru olarak saptadı, buna karşılık Grup B ve Grup C 2'şer hastada yanlış pozitiflik ve 5'er hastada yanlış negatiflik gösterdi. Ektranodal olarak bakıldığında tüm gruplar lezyonları doğru tespit etti. Kemik-kemik iliği olarak değerlendirildiğinde Grup B ve C'de sırasıyla 1'er hasta yanlış pozitif ve yanlış negatif olarak görüldü. Şekil 5'te örnek hastanın PET/MR görüntüsü verilmiştir. Gruplar arasında lezyon tespitinde en fazla farklılık dalak tutulumunda görüldü. Grup A tüm dalak lezyonlarını doğru tespit ederken üç hastada yanlış pozitif tutulum görüldü. Grup B ve Grup C ise sırası ile iki ve üç hastada yanlış negatiflik gösterdi. Şekil 6' ve 7 de örnek hastanın PET/MR görüntüsü verilmiştir.

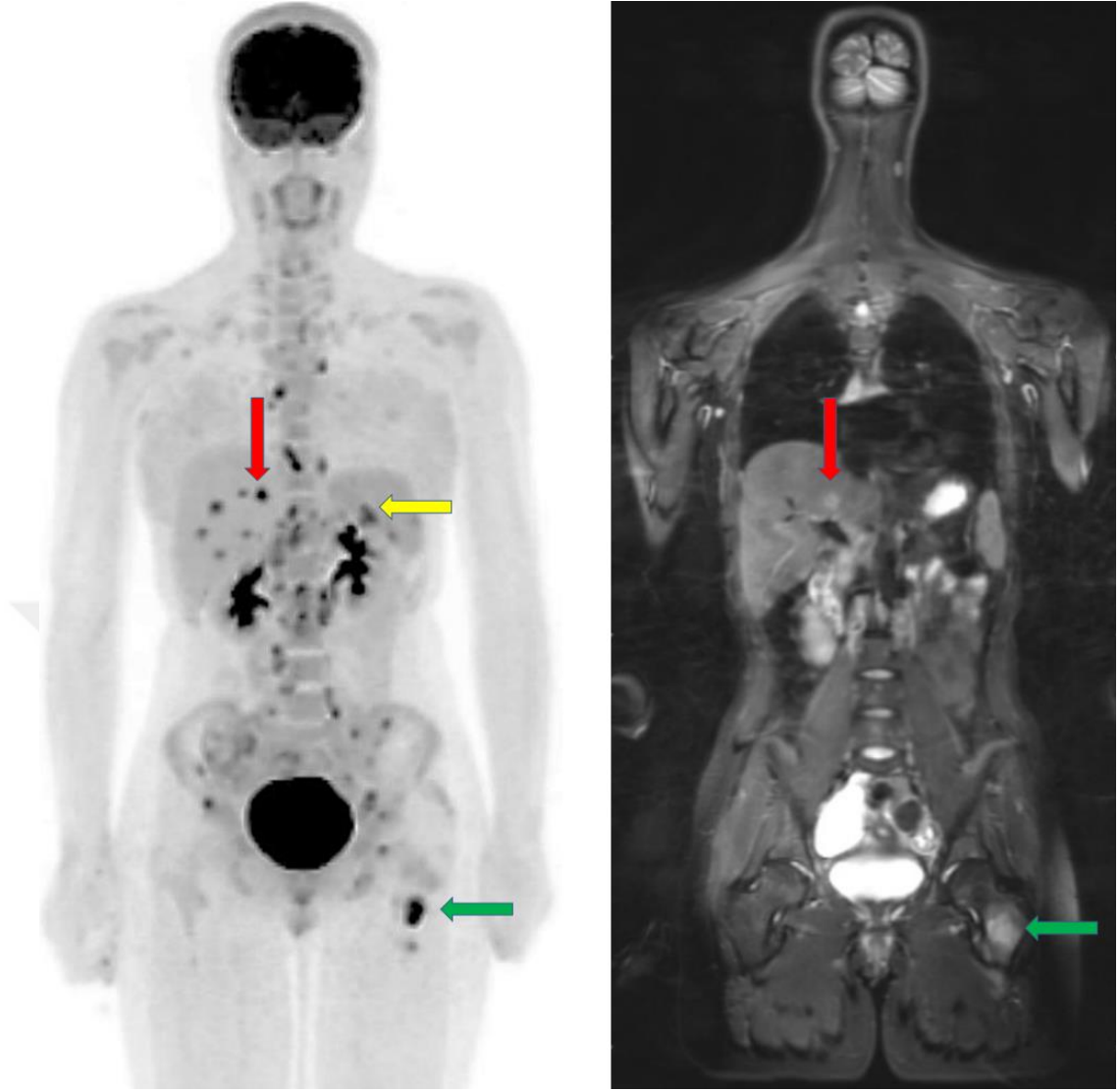
Türk pediatrik popülasyonda lenfoma prevalans %17,8 ölçülmüş olup buna göre Grup A, Grup B ve Grup C'nin Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif Öngörü Değeri

(PPV), Negatif Öngörü Değeri (NPV) ve Doğruluğuna bakıldı [111]. Veriler (Tablo 17)'da özetlenmiştir

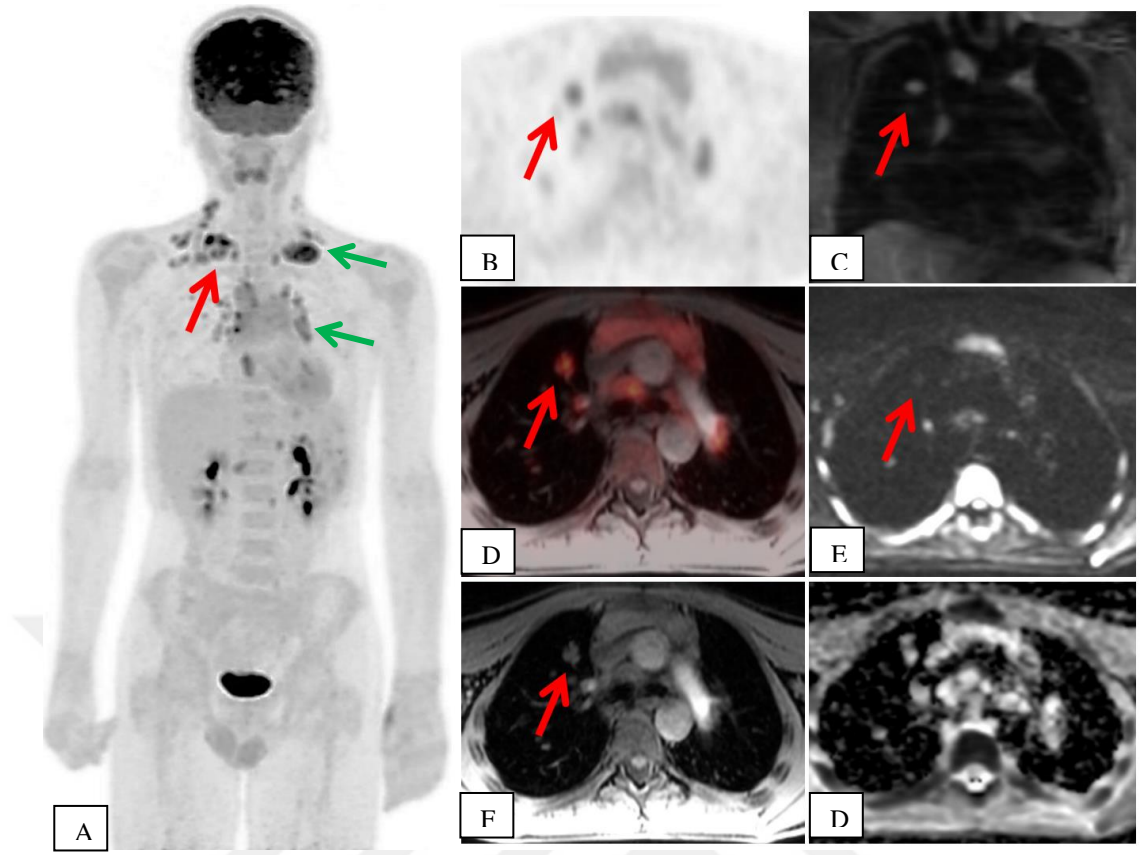
Tablo 17. Referans standarda göre grup A, B ve C'nin tanısal doğruluğu

	Duyarlılık(%) 95% CI	Özgüllük(%) 95% CI	PPD(%) 95% CI	NPD(%) 95% CI	Doğruluk(%) 95% CI
Lezyon bazlı					
Grup A	100 98,30 – 99,91	99,55 98,68 – 99,91	97,94 93,90 – 99,33	100 0,00 – 0,00	99,63 98,63 – 99,92
Grup B	96,28 92,80 – 98,38	99,70 98,91 – 99,96	98,57 94,52 – 99,64	99,20 98,43 – 99,59	99,09 98,21 – 99,61
Grup C	95,81 92,20 – 98,07	99,55 98,68 – 99,91	97,86 93,65 – 99,30	99,10 98,30 – 99,52	98,88 97,94 – 99,47
Nodal					
Grup A	100 98,2 – 100	100 99,0 – 100	100 0,00 – 0,00	100 0,00 – 0,00	100 99,33 – 100
Grup B	97,28 93,77 – 99,11	99,45 98,04 – 99,93	97,47 90,63 – 99,35	99,41 98,61 – 99,75	99,07 97,86 – 99,69
Grup C	97,28 93,77 – 99,11	99,45 98,04 – 99,93	97,47 90,63 – 99,35	99,41 98,61 – 99,75	99,07 97,86 – 99,69
Ekstranodal					
Grup A	100 79,41 - 100	100 98,44 - 100	100 0,00 – 0,00	100 0,00 – 0,00	100 98,54 - 100
Grup B	100 79,41 – 100	100 98,44 - 100	100 0,00 – 0,00	100 0,00 – 0,00	100 98,54 - 100
Grup C	100 79,41 - 100	100 98,44 - 100	100 0,00 – 0,00	100 0,00 – 0,00	100 98,54 - 100
Kemik iliği					
Grup A	100 39,76 – 100	100 83,89 – 100	100 0,00 – 0,00	100 0,00 – 0,00	100 86,28 – 100
Grup B	75,00 19,41 – 99,37	95,24 76,18 – 99,88	77,33 31,70 – 96,16	94,62 76,27 – 98,97	91,64 73,48 – 98,90
Grup C	75,00 19,41 – 99,37	95,24 76,18 – 99,88	77,33 31,70 – 96,16	94,62 76,27 – 98,97	91,64 73,48 – 98,90
Dalak					
Grup A	100,00 66,37 – 100	81,25 54,35 – 95,95	53,59 29,40 – 76,21	100 0,00 – 0,00	84,59 64,41 – 95,78
Grup B	77,78 39,99 – 97,19	100 79,41 - 100	100 0,00 – 0,00	95,41 85,96 – 98,60	96,04 79,72 – 99,90
Grup C	66,67 29,93 – 92,51	100 79,41 - 100	100 0,00 – 0,00	93,07 84,61 – 97,21	94,07 79,72 – 99,90

PPD, Pozitif prediktif değer; NPD, Negatif prediktif değer



Şekil 5. Evre 4AS, Nodal ve ektranodal tutulumu olan Nodüler Sklerozan tip Hodgkin lenfoma tanımlı hasta. Solda maksimum intensite projeksiyon (MIP) ve sağda koronal T2A STIR imajları. Karaciğer lezyonu (kırmızı ok), Dalak lezyonu (sarı ok), Kemik lezyonu (yeşil ok).



Şekil 6. Evre 4SA, Nodal ve ektranodal tutulumu olan Mikst hücreli tip Hodgkin lenfoma tanılı hasta. (A) maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüsü. (B) aksiyel PET, (C) koronal T2A STIR, (D) aksiyel PET+T1A füzyon, (E) aksiyel b-1000 DAG, (F) aksiyel T1A ve (D) ADC imajları. Sağ akciğer üst lob apikal segmentte parankim lezyonu (kırmızı ok), Servikal ve mediastinal lenf nodları (yeşil ok).



Şekil 7. Evre 4 Burkitt lenfoma tanılı hasta. maksimum intensite projeksiyon (MIP) görüntüsü. Sol maksiller sinüsta lezyon (kırmızı ok), Karaciğer lezyon (mavi ok), Dalak lezyon (yeşil ok), Peritoneal tutulum (turuncu ok) ve kemik iliği tutulumu (sarı ok).

Hasta verilerinin arasında istatistiksel anlamlı bulgu araştırmak için Pearson (T-testi) ve Spearman (Mann-whitney-U testi) korelasyon analizi yapıldı. Karaciğer SUVort ile FDG dozu arasında çok zayıf ve ters yönde ilişki saptandı. Yaş ile yapılan FDG dozu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Tablo 18). HL alt tipleri ve SUVmaks değeri ile arasında istatistiksel ilişki bakıldı ancak hasta sayısının az olması sebebiyle anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p>0,05$). Hastaların diğer özellikleri arasında da anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 18. Spearman ve Pearson Korelasyon katsayıları ve P değeri

	n	r	p
Yaş - FDG aktivitesi	25	0,69	<0,001 ^x
K.C SUVort – FDG aktivitesi	25	-0,42	<0,2 ^{xx}

^xSpearman test, correlation significant at the 0.01 level (2-tail)

^{xx}Pearson test, correlation significant at 0.05

5. TARTIŞMA

Literatürde lenfoma hastalarında FDG PET/BT evrelemede altın standart olarak kabul edilmektedir [97, 112, 113]. FDG PET/MR'ın gelişmesi ve giderek artan çalışmalar sayesinde MR bileşeninin FDG PET/BT'ye göre daha iyi doku kontrastı, iyonizan radyasyon vermemesi, ayrıca dijital PET sayesinde daha iyi PET rezolüsyona sahip olması gibi özelliklerinden dolayı uzun yaşam beklentisi olan onkolojik hastalarda özellikle de çocuk popülasyonda PET/BT'ye alternatif olarak kabul edilmektedir [64, 93, 94, 114, 115].

25 hastalık retrospektif çalışmamızda PET imajları eşliğinde T1A ve T2A sekansların verdiği bilgi evrelemede yeterli olabileceği ve hastalık evrelemesinde ekstra bir katkıda bulunmadığını gördük. FDG PET/MR çalışmasında MR sekanslarının uzun sürmesi hastaların cihaza olan uyumunu azaltmaktadır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Kirchner ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada DAG ve MR kontrast ajanı kullanımının görüntülemeye ek bir katkısı olmadığını saptanmıştır [116]. Ayrıca Kirchner ve ark. ve Hartung-Knemeyer ve ark. çalışmalarında gösterdiği gibi, DAG sekanslarının alınmaması ve modifikasyonlar sonucunda ortalama çekim süresi düşürülebilir [116, 117]. Winzer ve ark. yaptığı çalışmada DAG'ın yüksek duyarlılığı ve özgüllüğüne rağmen hala lenfoma evrelemesinde FDG PET/BT'ye kıyasla üstün olmadığını ve DAG sekansının protokole dahil edilip edilmemesine bakılmaksızın HL ve NHL'de FDG PET/MR'ın FDG PET/BT'ye neredeyse eşit olduğu gösterilmiştir [118]. Afaq ve ark. PET/MR'ın tanı doğruluğunun araştırdığı çalışmada, DAG'nin PET+T1A+T2A imajlarda görülen lezyonlar haricinde ek bir katkı sağlamadığı görülmüştür [91]. Kirchner ve ark. başka bir çalışmada; hasta bazlı analizde FDG PET/MR'da kontrast kullanımı çalışmanın duyarlılığını artırırken DAG sekansı alınması duyarlılığa ek katkı sağlamamış, lezyon bazlı analizde ise kontrast kullanımı ve DAG sekansı aktif lenfoma tespitinde artışa sebep olurken istatistiksel olarak bu katkı anlamlı bulunmamıştır [119]. Literatürde bulunan bazı çalışmalarda, diğer MR sekanslarının yanına DAG eklenmesinin tanısal doğruluğa katkı sağladığı belirtilmiştir [120-122]. DAG'ın eklenmesinin özellikle FDG afinitesi düşük olan lenfoma alt tiplerinde PET/MR'ın duyarlılığını ve doğruluğunu arttırabileceği gösterilmiştir; ancak FDG

afinitesi düşük olan lenfoma alt tipleri çocuk popülasyonda görülme sıklığı oldukça düşüktür [95, 123]

Grueneisen ve ark. yaptığı çalışmada lenfomanın nodal tutulumunu göstermede FDG PET/MR'ın tek başına MR'dan daha duyarlı olduğu ortaya konmuştur [124]. Kwee ve ark. çalışmasında DAG'ın normal boyutlu benign ve malign lenf nodu ayırımında işe yaramadığı gösterilmiştir [125], bu yüzden sadece nodal tutulum ile giden lenfoma hastalarında kullanımının sınırlı kaldığı söylenebilir. Heacock ve ark. yaptığı çalışmada da lenfomanın nodal tutulumu değerlendirmesinde PET/MR sekanslarının yalnızca tüm vücut DAG ile karşılaştırıldığında %100'e karşı %62,7 duyarlılığa ulaştığı gösterilmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [126]. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatüre benzer şekilde PET'in yanı sıra T1A ve T2A sekanslarının nodal tutulumu değerlendirmede yeterli olacağını göstermiştir.

Çalışmamızda; PET imajlarda görülen ektranodal lezyonlar T2A ve DAG sekanslarda da tespit edildi. Bu veriler nodal tutulumu benzer şekilde ektranodal hastalık tutulumunda da DAG'ın ek bir katkı sağlamadığını görüldü. Literatürdeki birçok çalışma bizim çalışmamızdaki bulguları destekler niteliktedir [91-93, 114, 126].

Diffüz kemik iliği tutulumu göstermede kemik iliği biyopsisi diğer tekniklere göre daha duyarlıdır [127]. Fokal kemik iliği tutulumu olan hastalarda ise FDG PET veya MR daha duyarlı bir tekniktir. Fokal hastalık tutulumunda kemik iliği biyopsisinin diğer tekniklere göre özgülüğün düşük olmasının sebebi ise fokal bir alanda izlenen kemik iliği tutulumunun biyopsi alanına denk gelememesi nedeniyle biyopsinin yanlış negatif sonuçlanmasıdır [127-130]. Çalışmamızda kemik iliği tutulumu birer hastada T2A ve DAG sekanslarında sırasıyla yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlanmıştır. Yanlış pozitif olan hastanın hem PET+T1A hem de kemik iliği biyopsisinde hastalık bulgusu izlenmemiştir. Yanlış negatif olan hastanın PET imajlarında yaygın tutulum izlenmesi ve ileri evre hastalık bulgusu olması sebebiyle klinik olarak pozitif kabul edilmiştir. Kemik iliği örneğinin yaş, cinsiyet, kansızlık, çeşitli ilaç tedavileri, büyüme ve metabolik faktörler, enflamatuvar durumlar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Bu sebeple PET/MR çalışmasında diffüz kemik iliği tutulumu izlendiğinde klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde değerlendirilmesini önermekteyiz.

Çalışmamızda referans standarda göre en çok uyumsuzluk dalak tutulumunda saptanmıştır. Dalakta lenfoma tutulumu boyutları artmış (splenomegali) veya normal boyutlu dalakta diffüz artmış, milier şekilde artmış, fokal artmış veya kitlesel görünümde artmış FDG tutulumu ile karşımıza çıkmaktadır [97, 131]. Gerek çocuk hastalarda gerekse erişkin hastalarda dalak tutulumu değerlendirmede net tanımlanmış bir kriter bulunmamaktadır. Çalışmamızda karaciğere oranla yüksek FDG tutulumu gösteren veya fokalleşen tutulum ve MR sekanslarında splenomegali ile parankimde sinyal artışı veren lezyon görülmesi pozitif kabul edilmiştir. Referans standarda göre PET+T1A üç hastada yanlış pozitif iken T2A ile DAG sekanslarda sırasıyla iki ve üç hastada yanlış negatiflik görülmüştür. Splenomegali tek başına lenfomanın dalak tutulumu denmesi için yeterli değildir. Literatüre baktığımızda birçok çalışmada dalak tutulumunu bizim çalışmamıza benzer şekilde karaciğer oranla diffüz artmış tutulum veya fokal tutulumu pozitif kabul edilmiştir [130, 132-134]. Dalak tutulumu, hastalık evresini ve tedavi seçeneğini önemli ölçüde değiştirdiği için bizim önerimiz dalakta diffüz görünümde artmış FDG tutulumunun klinik, laboratuvar ve USG gibi bulgular ile değerlendirilmesi ve buna göre nihai evreleme yapılmasıdır.

Her çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da ele alınması gereken birkaç kısıtlama vardır. Birincisi hasta sayısının az olması, PET/MR'ın uzun sürmesi, gantrinin dar olması ve yüksek ses gibi olumsuz özellikleri ve bazen anestezi ihtiyacından dolayı hastalar uyum sorunu yaşayabilmektedir. İkincisi HL ve NHL hastalarının birlikte değerlendirilmesi ve her iki grupta hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak aralarında anlamlı ilişkinin saptanamamasıdır. Üçüncüsü gerçek altın standart referans olmadığı için klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri gibi tüm veriler toplanarak bir referans standart oluşturulmuştur. Gerçek altın standart olmayan ve bizim referans standart oluşturmak kullandığımız yöntem literatürde birçok farklı çalışmalar tarafından da kullanılmıştır [135-137]. Son olarak da görüntülemeler karşılaştırılırken bölgesel bazlı analiz kullanılmıştır. Tüm lezyonlar tek tek bakılmamıştır ve bu sebeple belki de lezyon bazlı analizde farklı sonuçlar karşımıza çıkabilecektir

6. SONUÇ

Çalışmamızı toparlayacak olursak DAG sekanslarının pediatrik lenfoma evrelemede kullanılan PET/MR'ın tanısal doğruluğuna ek bir katkı sağlamadığı görülmüştür. Grup C (DAG+ADC) kümesi grup A ve grup B'de izlenmiş olan lezyonlara göre ekstra bir lezyon tespit edemediği hatta grup B'ye göre bir hastada fazladan yanlış negatiflik göstermiştir. Dolayısıyla lenfoma hastalarının doğru evrelemede PET imajlarının yanı sıra tüm vücut aksiyel T1A + koronal STIR ve bölgesel aksiyel T2A sekanslarının yeterli olacağı söylenebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Gallamini A, Juweid ME. Lymphoma. Brisbane, Australia: Exon Publications; 2021.
3. Kutluk MT, Yesilipek A, Group TPO, Society TPH. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:10067-. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.10067.
4. Gatidis S, Bender B, Reimold M, Schafer JF. PET/MRI in children. *Eur J Radiol*. 2017;94:A64-A70. doi:10.1016/j.ejrad.2017.01.018.
5. Kwatra NS, Lim R, Gee MS, States LJ, Vossough A, Lee EY. PET/MR Imaging:: Current Updates on Pediatric Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019;27:387-407. doi:10.1016/j.mric.2019.01.012.
6. Buhtoiarov IN. Pediatric Lymphoma. *Pediatrics In Review*. 2017;38:410-23. doi:10.1542/pir.2016-0152.
7. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:116-32. doi:10.3322/caac.21438.
8. Wright MF, Mason E. Classic Hodgkin lymphoma. *PathologyOutlines.com website*. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomanonBclassic.html>. Accessed August 19th, 2023.
9. Proytcheva MA. *Diagnostic pediatric hematopathology*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2011.
10. Kanakry JA, Li H, Gellert LL, Lemas MV, Hsieh WS, Hong F, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American cooperative group trial. *Blood*. 2013;121:3547-53. doi:10.1182/blood-2012-09-454694.
11. Landgren O, Caporaso NE. New aspects in descriptive, etiologic, and molecular epidemiology of Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21:825-40. doi:10.1016/j.hoc.2007.07.001.
12. Monnereau A, Glaser SL, Schupp CW, Ekstrom Smedby K, de Sanjose S, Kane E, et al. Exposure to UV radiation and risk of Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Blood*. 2013;122:3492-9. doi:10.1182/blood-2013-04-497586.
13. Bowen EM, Pfeiffer RM, Linet MS, Liu WT, Weisenburger DD, Freedman DM, et al. Relationship between ambient ultraviolet radiation and Hodgkin lymphoma subtypes in the United States. *Br J Cancer*. 2016;114:826-31. doi:10.1038/bjc.2015.383.
14. Grufferman S, Cole P, Smith PG, Lukes RJ. Hodgkin's disease in siblings. *N Engl J Med*. 1977;296:248-50. doi:10.1056/NEJM197702032960504.
15. Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. Seventh edition. ed. London: Academic Press is an imprint of Elsevier; 2021.
16. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-92.
17. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720-48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
18. Colby TV, Hoppe RT, Warnke RA. Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer*. 1982;49:1848-58. doi:10.1002/1097-0142(19820501)49:9<1848::aid-cncr2820490918>3.0.co;2-y.

19. Laurent C, Do C, Gourraud PA, de Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e987. doi:10.1097/MD.0000000000000987.
20. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:776-83. doi:10.1200/JCO.1999.17.3.776.
21. Balakrishna J, Jaffe ES. Nodular lymphocyte predominant B cell lymphoma / nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *PathologyOutlines.com* website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomanonbnlphl.html>. Accessed July 23rd, 2023.
22. Jamil A, Mukkamalla SKR. Lymphoma. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Shiva Kumar Mukkamalla declares no relevant financial relationships with ineligible companies.; 2023.
23. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care*. 2016;43:661-75. doi:10.1016/j.pop.2016.07.012.
24. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am*. 2008;46:175-98, vii. doi:10.1016/j.rcl.2008.03.005.
25. Khanna P, Malluru N, Pyada R, Gupta M, Akkihal K, Varkey TC. Fever of Unknown Origin: The Workup and Diagnosis of Pel-Ebstein Fever. *Cureus*. 2022;14:e21959. doi:10.7759/cureus.21959.
26. Oyake M, Suenobu S, Miyawaki M, Ohchi Y, Ihara K. Airway Emergencies Due to Anterior Mediastinal T-Lymphoblastic Lymphoma Managed With Planned Extracorporeal Membrane Oxygenation and Endotracheal Stent: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2022;14:e21799. doi:10.7759/cureus.21799.
27. Aggarwal P, Limaiem F. Reed Sternberg Cells. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Faten Limaiem declares no relevant financial relationships with ineligible companies.; 2023.
28. Engert A. *Hodgkin Lymphoma*; 2020.
29. Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP. *Pediatric lymphomas*. Berlin ; New York: Springer; 2007.
30. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7:1630-6. doi:10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
31. Mhlanga J, Alazraki A, Cho SY, Lai H, Nadel H, Pandit-Taskar N, et al. Imaging recommendations in pediatric lymphoma: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee White Paper. *Pediatric Blood & Cancer*. 2023;70:e29968. doi:<https://doi.org/10.1002/pbc.29968>.
32. George SL. Identification and assessment of prognostic factors. *Semin Oncol*. 1988;15:462-71.
33. Gospodarowicz M, O'Sullivan B. Prognostic factors in cancer. *Semin Surg Oncol*. 2003;21:13-8. doi:10.1002/ssu.10016.
34. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003;21:3431-9. doi:10.1200/JCO.2003.07.131.
35. Horwich A, Specht L, Ashley S. Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer*. 1997;33:848-53. doi:10.1016/s0959-8049(96)00518-7.

36. Hastings C, Torkildson JC, Agrawal AK, Children's Hospital & Research Center Oakland (Oakland Calif.). Handbook of pediatric hematology and oncology : Children's Hospital and Research Center Oakland. In. Wiley-Blackwell,. 1999.
37. Bayle-Weisgerber C, Lemercier N, Teillet F, Asselain B, Gout M, Schweisguth O. Hodgkin's disease in children. Results of therapy in a mixed group of 178 clinical and pathologically staged patients over 13 years. *Cancer*. 1984;54:215-22. doi:[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840715\)54:2<215::AID-CNCR2820540207>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840715)54:2<215::AID-CNCR2820540207>3.0.CO;2-#).
38. Donaldson SS, Glatstein E, Rosenberg SA, Kaplan HS. Pediatric Hodgkin's disease. II. Results of therapy. *Cancer*. 1976;37:2436-47. doi:[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197605\)37:5<2436::AID-CNCR2820370537>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197605)37:5<2436::AID-CNCR2820370537>3.0.CO;2-#).
39. Mauch PM, Weinstein H, Botnick L, Belli J, Cassady JR. An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. *Cancer*. 1983;51:925-32. doi:[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830301\)51:5<925::AID-CNCR2820510527>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830301)51:5<925::AID-CNCR2820510527>3.0.CO;2-O).
40. Hodgson DC, Hudson MM, Constine LS. Pediatric Hodgkin Lymphoma: Maximizing Efficacy and Minimizing Toxicity. *Seminars in Radiation Oncology*. 2007;17:230-42. doi:<https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2007.02.009>.
41. de Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2020;26:176-85. doi:10.1097/ppo.0000000000000451.
42. Smith A, Howell D, Crouch S, Painter D, Blase J, Wang H-I, et al. Cohort Profile: The Haematological Malignancy Research Network (HMRN): a UK population-based patient cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2018;47:700-g. doi:10.1093/ije/dyy044.
43. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68:394-424. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
44. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021.
45. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 30;9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005. PMID: 33573146; PMCID: PMC7930980.
46. Kajtár B. CLL / SLL. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomacll.html>. Accessed June 19th, 2023.
47. Khanlari M, Chapman J. Follicular-usual. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomafollicularnodalusual.html>. Accessed June 19th, 2023.
48. Klairmont MM, Park CY. DLBCL, NOS. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomadiffuse.html>. Accessed June 19th, 2023.
49. Bidot S, Asakrah S. Burkitt lymphoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomaburkitt.html>. Accessed June 19th, 2023.
50. Khanlari M, Ok CY. MCL-classic. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomaMCL.html>. Accessed June 19th, 2023
51. Bridgelall S, Zhang L. Lymphoplasmacytic lymphoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomalpl.html>. Accessed June 19th, 2023

52. Ablá O, Attarbaschi A. Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence; 2019.
53. Kajtár B. CLL / SLL. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomacll.html>. Accessed August 16th, 2023.
54. Bridgelall S, Zhang L. Lymphoplasmacytic lymphoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomalpl.html>. Accessed August 16th, 2023.
55. Khanlari M, Chapman J. Follicular-usual. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomafollicularnodalusual.html>. Accessed August 16th, 2023.
56. Khanlari M, Chapman JR. Pediatric type. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomafollicularchildhood.html>. Accessed August 16th, 2023.
57. Khanlari M, Ok CY. MCL-classic. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomaMCL.html>. Accessed August 16th, 2023.
58. Klairmont MM, Park CY. DLBCL, NOS. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomadiffuse.html>. Accessed August 16th, 2023.
59. Bidot S, Asakrah S. Burkitt lymphoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomaburkitt.html>. Accessed June 19th, 2023
60. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, Mann G, Simonitsch I, Stankewitz K, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-FrankfurtMunster Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1782–9
61. Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I, et al. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent nonHodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3915–22.
62. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 1;22(15):3046-52. doi: 10.1200/JCO.2004.02.104. PMID: 15284254.
63. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol.* 1980;7:332-9.
64. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol.* 2015;33:2112-8. doi:10.1200/jco.2014.59.7203.
65. Balbach ST, Makarova O, Bonn BR, Zimmermann M, Rohde M, Oschlies I, et al. Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2016;30:970-3. doi:10.1038/leu.2015.203.
66. Attarbaschi A, Carraro E, Ablá O, Barzilai-Birenboim S, Bomken S, Brugieres L, et al. Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: spectrum, clinical characteristics and outcome in 213 children and adolescents. *Haematologica.* 2016;101:1581-91. doi:10.3324/haematol.2016.147116.
67. Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, Krieger D, Oschlies I, Niggli F, et al. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood.* 2013;121:3153-60. doi:10.1182/blood-2012-12-474148.
68. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, Mann G, Simonitsch I, Stankewitz K, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent

- patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:1782-9. doi:10.1200/jco.2003.08.151.
69. Poirel HA, Cairo MS, Heerema NA, Swansbury J, Aupérin A, Launay E, et al. Specific cytogenetic abnormalities are associated with a significantly inferior outcome in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Leukemia*. 2009;23:323-31. doi:10.1038/leu.2008.312.
70. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, Auperin A, Goldman SC, Harrison L, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol*. 2012;30:387-93. doi:10.1200/jco.2010.33.3369.
71. Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001;97:3370-9. doi:10.1182/blood.v97.11.3370.
72. Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I, et al. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol*. 2007;25:3915-22. doi:10.1200/jco.2007.11.0700.
73. Pusey WA. Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposures to x-rays: a preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1902;38:166-9.
74. Link MP, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med*. 1990;322:1169-74. doi:10.1056/nejm199004263221701.
75. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000;95:416-21.
76. Jereb B, Wollner N, Kosloff C, Exelby P. The role of local radiation in the treatment of non-Hodgkin lymphoma in children. *Medical and pediatric oncology*. 1981;9:157-66. doi:10.1002/mpo.2950090209.
77. Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, Trebo M, Mühlegger N, Reiter A, et al. The role of surgery in the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of pediatric surgery*. 2002;37:1470-5. doi:10.1053/jpsu.2002.35417.
78. Reiter A, Zimmermann W, Zimmermann M, von Schweinitz D, Riehm H, Mildenerger H. The role of initial laparotomy and second-look surgery in the treatment of abdominal B-cell non-Hodgkin's lymphoma of childhood. A report of the BFM Group. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 1994;4:74-81. doi:10.1055/s-2008-1066072.
79. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;328:1002-6. doi:10.1056/nejm199304083281404.
80. Magrath IT, Janus C, Edwards BK, Spiegel R, Jaffe ES, Berard CW, et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood*. 1984;63:1102-11.
81. Link MP, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or

- without radiotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1990;322:1169-74. doi:10.1056/NEJM199004263221701.
82. Lones MA, Perkins SL, Sposto R, Tedeschi N, Kadin ME, Kjeldsberg CR, et al. Non-Hodgkin's lymphoma arising in bone in children and adolescents is associated with an excellent outcome: A Children's Cancer Group report. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20:2293-301. doi:10.1200/JCO.2002.06.017.
83. Laver JH, Mahmoud H, Pick TE, Hutchison RE, Weinstein HJ, Schwenn M, et al. Results of a randomized phase III trial in children and adolescents with advanced stage diffuse large cell non-hodgkin's lymphoma: A pediatric oncology group study. *Leukemia and Lymphoma*. 2002;43:105-9. doi:10.1080/10428190210192.
84. Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, Ak Sivrikoz İ. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6:339-357.
85. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:1244. doi:10.1200/jco.1999.17.4.1244.
86. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-86. doi:10.1200/jco.2006.09.2403.
87. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1844-54. doi:10.1200/jco.2010.32.5225.
88. Wirth A, Foo M, Seymour JF, Macmanus MP, Hicks RJ. Impact of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:213-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.09.051.
89. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2307-14. doi:10.1007/s00259-010-1539-5.
90. Picardi M, Cavaliere C, Della Pepa R, Nicolai E, Soricelli A, Giordano C, et al. PET/MRI for staging patients with Hodgkin lymphoma: equivalent results with PET/CT in a prospective trial. *Annals of hematology*. 2021;100:1525-35. doi:10.1007/s00277-021-04537-5.
91. Afaq A, Fraioli F, Sidhu H, Wan S, Punwani S, Chen SH, et al. Comparison of PET/MRI With PET/CT in the Evaluation of Disease Status in Lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2017;42:e1-e7. doi:10.1097/rlu.0000000000001344.
92. Barrington SF, Friedman K. PET/MRI in Lymphoma. In: Iagaru A, Hope T, Veit-Haibach P, editors. *PET/MRI in Oncology: Current Clinical Applications*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 373-400.
93. Husby T, Johansen H, Bogsrud T, Hustad KV, Evensen BV, Boellard R, et al. A comparison of FDG PET/MR and PET/CT for staging, response assessment, and prognostic imaging biomarkers in lymphoma. *Annals of hematology*. 2022;101:1077-88. doi:10.1007/s00277-022-04789-9.
94. Mistry V, Scott JR, Wang T-Y, Mollee P, Miles KA, Law WP, et al. Diagnostic performance of prospective same-day 18F-FDG PET/MRI and 18F-FDG PET/CT in the staging and response assessment of lymphoma. *Cancer Imaging*. 2023;23:11. doi:10.1186/s40644-023-00520-7.
95. Giraudo C, Raderer M, Karanikas G, Weber M, Kiesewetter B, Dolak W, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance in Lymphoma: Comparison With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and With the Addition of Magnetic Resonance Diffusion-Weighted Imaging. *Investigative radiology*. 2016;51:163-9. doi:10.1097/rli.0000000000000218.

96. El-Galaly TC, Villa D, Gormsen LC, Baech J, Lo A, Cheah CY. FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions. *Journal of Internal Medicine*. 2018;284:358-76. doi:<https://doi.org/10.1111/joim.12813>.
97. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059-68. doi:10.1200/jco.2013.54.8800.
98. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol*. 2019;49:1545-64. doi:10.1007/s00247-019-04529-8.
99. Van Heertum RL, Scarimbolo R, Wolodzko JG, Klencke B, Messmann R, Tunc F, et al. Lugano 2014 criteria for assessing FDG-PET/CT in lymphoma: an operational approach for clinical trials. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:1719-28. doi:10.2147/dddt.s136988.
100. Flerlage JE, Hiniker SM, Armenian S, Benya EC, Bobbey AJ, Chang V, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma, Version 3.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:733-54. doi:10.6004/jnccn.2021.0027.
101. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2003;14:123-30. doi:10.1093/annonc/mdg011.
102. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17:909-13. doi:10.1093/annonc/mdl049.
103. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:1781-7. doi:10.1200/jco.2008.16.1513.
104. Terezakis SA, Hunt MA, Kowalski A, McCann P, Schmidtlein CR, Reiner A, et al. [18F]FDG-positron emission tomography coregistration with computed tomography scans for radiation treatment planning of lymphoma and hematologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:615-22. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.06.044.
105. Girinsky T, Aupérin A, Ribrag V, Elleuch M, Fermé C, Bonniaud G, et al. Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:1047-52. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.04.026.
106. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2006;79:270-7. doi:10.1016/j.radonc.2006.05.015.
107. Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, Van Der Maazen R, et al. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2008;88:202-10. doi:10.1016/j.radonc.2008.05.012.
108. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:854-62. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.005.
109. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines

- from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:49-58. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.01.006.
110. SPSS software version 25.0 (Copyright IBM Corporation 1989, 2017).
111. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2002-2022: 21 years of achievement (TPOG & TPHD). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41:e22004-e. doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e22004.
112. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:3048-58. doi:10.1200/jco.2013.53.5229.
113. Kluge R, Kurch L, Georgi T, Metzger M. Current Role of FDG-PET in Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2017;47:242-57. doi:<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.01.001>.
114. Verhagen MV, Menezes LJ, Neriman D, Watson TA, Punwani S, Taylor SA, et al. (18)F-FDG PET/MRI for Staging and Interim Response Assessment in Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study with (18)F-FDG PET/CT as the Reference Standard. *J Nucl Med*. 2021;62:1524-30. doi:10.2967/jnumed.120.260059.
115. Atkinson W, Catana C, Abramson JS, Arabasz G, McDermott S, Catalano O, et al. Hybrid FDG-PET/MR compared to FDG-PET/CT in adult lymphoma patients. *Abdominal radiology (New York)*. 2016;41:1338-48. doi:10.1007/s00261-016-0638-6.
116. Kirchner J, Deuschl C, Schweiger B, Herrmann K, Forsting M, Buchbender C, et al. Imaging children suffering from lymphoma: an evaluation of different (18)F-FDG PET/MRI protocols compared to whole-body DW-MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1742-50. doi:10.1007/s00259-017-3726-0.
117. Hartung-Knemeyer V, Beiderwellen KJ, Buchbender C, Kuehl H, Lauenstein TC, Bockisch, Andreas, et al. Optimizing Positron Emission Tomography Image Acquisition Protocols in Integrated Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging. *Investigative radiology*. 2013;48:290-4. doi:10.1097/RLI.0b013e3182823695.
118. Winzer R, Hoberück S, Zöphel K, Kotzerke J, Brauer T, Hoffmann R-T, et al. Diffusion-weighted MRI for initial staging in Hodgkin's lymphoma: comparison with FDG PET. *European Journal of Radiology*. 2020;123. doi:10.1016/j.ejrad.2019.108775.
119. Kirchner J, Deuschl C, Grueneisen J, Herrmann K, Forsting M, Heusch P, et al. (18)F-FDG PET/MRI in patients suffering from lymphoma: how much MRI information is really needed? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1005-13. doi:10.1007/s00259-017-3635-2.
120. Gu J, Chan T, Zhang J, Leung AY, Kwong YL, Khong PL. Whole-body diffusion-weighted imaging: the added value to whole-body MRI at initial diagnosis of lymphoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:W384-91. doi:10.2214/ajr.10.5692.
121. Maccioni F, Alfieri G, Assanto GM, Mattone M, Gentiloni Silveri G, Viola F, et al. Whole body MRI with Diffusion Weighted Imaging versus 18F-fluorodeoxyglucose-PET/CT in the staging of lymphomas. *La radiologia medica*. 2023;128:556-64. doi:10.1007/s11547-023-01622-9.
122. Gu J, Chan T, Zhang J, Leung AYH, Kwong Y-L, Khong P-L. Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging: The Added Value to Whole-Body MRI at Initial Diagnosis of Lymphoma. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197:W384-W91. doi:10.2214/ajr.10.5692.
123. Park SH, Lee JJ, Kim HO, Lee DY, Suh C, Jung H-Y, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography/computed tomography in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: variation in 18F-FDG avidity according to site involvement. *Leukemia & Lymphoma*. 2015;56:3288-94. doi:10.3109/10428194.2015.1030640.
124. Grueneisen J, Sawicki LM, Schaarschmidt BM, Suntharalingam S, von der Ropp S, Wetter A, et al. Evaluation of a Fast Protocol for Staging Lymphoma Patients with Integrated PET/MRI. *PLOS ONE*. 2016;11:e0157880. doi:10.1371/journal.pone.0157880.

125. Kwee TC, Takahara T, Vermoolen MA, Bierings MB, Mali WP, Nievelstein RAJ. Whole-body diffusion-weighted imaging for staging malignant lymphoma in children. *Pediatric Radiology*. 2010;40:1592-602. doi:10.1007/s00247-010-1775-7.
126. Heacock L, Weissbrot J, Raad R, Campbell N, Friedman KP, Ponzo F, et al. PET/MRI for the evaluation of patients with lymphoma: initial observations. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204:842-8. doi:10.2214/ajr.14.13181.
127. Xiao-Xue W, Xinyue H, Lijun Z. Whole body FDG-PET/CT for the assessment of bone marrow infiltration in patients with newly diagnosed lymphoma. *Medicina clinica*. 2020;154:61-5. doi:10.1016/j.medcli.2019.07.022.
128. Albano D, Patti C, Lagalla R, Midiri M, Galia M. Whole-body MRI, FDG-PET/CT, and bone marrow biopsy, for the assessment of bone marrow involvement in patients with newly diagnosed lymphoma. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45:1082-9. doi:10.1002/jmri.25439.
129. Vishnu P, Wingerson A, Lee M, Mandelson MT, Aboulafia DM. Utility of Bone Marrow Biopsy and Aspirate for Staging of Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Era of Positron Emission Tomography With 2-Deoxy-2-[Fluorine-18]fluoro-deoxyglucose Integrated With Computed Tomography. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017;17:631-6. doi:10.1016/j.clml.2017.06.010.
130. Kurch L, Kluge R, Sabri O, Fischer L, Wendt S, Graf Einsiedel H, et al. Whole-body [18F]-FDG-PET/MRI for staging of pediatric non-Hodgkin lymphoma: first results from a single-center evaluation. *EJNMMI Research*. 2021;11:62. doi:10.1186/s13550-021-00804-8.
131. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, Giardino A, Brown JR, Ramaiya N, et al. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol*. 2012;85:81-92. doi:10.1259/bjr/31542964.
132. Josephine NR, John CL, Maria BT, Christopher JP. ¹⁸F-FDG PET Versus CT for Evaluating the Spleen During Initial Staging of Lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44:1072.
133. Ömür Ö, Baran Y, Oral A, Ceylan Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2014;20:185-92. doi:10.5152/dir.2013.13174.
134. Jong PAd, Ufford HMQv, Baarslag H-J, Haas MJd, Wittebol SH, Quekel LG, et al. CT and 18F-FDG PET for Noninvasive Detection of Splenic Involvement in Patients with Malignant Lymphoma. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192:745-53. doi:10.2214/ajr.08.1160.
135. Latifoltojar A, Punwani S, Lopes A, Humphries PD, Klusmann M, Menezes LJ, et al. Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standard including (18)F-FDG-PET-CT. *Eur Radiol*. 2019;29:202-12. doi:10.1007/s00330-018-5445-8.
136. Kwee TC, van Ufford HM, Beek FJ, Takahara T, Uiterwaal CS, Bierings MB, et al. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for the initial staging of malignant lymphoma: comparison to computed tomography. *Investigative radiology*. 2009;44:683-90. doi:10.1097/RLI.0b013e3181afbb36.
137. Littooij AS, Kwee TC, Barber I, Granata C, Vermoolen MA, Enríquez G, et al. Whole-body MRI for initial staging of paediatric lymphoma: prospective comparison to an FDG-PET/CT-based reference standard. *Eur Radiol*. 2014;24:1153-65. doi:10.1007/s00330-014-3114-0.

8. EKLER

Herhangi bir ek belge yoktur.



- **Bildirileri:**

1. Nazari A., Sağer M. S., Bilgiç S., Toplutaş K. N., Beytur M. F., Uslu Beşli R. L., Asa S., Samancı C., Sayman H. B., Sönmezoğlu K., "The contribution of PET/MR in benign malignant nodule separation in thyroid incidentalomas detected in FDG PET/ CT imaging", Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Barcelona, İspanya, 15 - 19 Ekim 2022, ss.200
2. Nazari A., Sager M. S., Bilgic S., Beytur F., Besli R. L. U., Asa S., Kabasakal L., Sayman H. B., Sonmezoglu K., "The Effectiveness of 177Lu-DOTA TATE in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer", 33rd Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), ELECTR NETWORK, 22 - 30 Ekim 2020, cilt.47
3. Beytur F., Sager S., BİLGİÇ S., Nazari A., Uslu-Besli L., Asa S., SAYMAN H. B., Tural D., Demirdag Ç., SÖNMEZOĞLU K., "The efficacy of Lu177-PSMA treatment at chemotherapy-naive metastatic prostate cancer", 33rd Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), ELECTR NETWORK, 22 - 30 Ekim 2020, cilt.47
4. Bilgic S., Sager M. S., Beytur M. F., Nazari A., Besli R. L. U., Asa S., Kabasakal L., Sayman H. B., Sonmezoglu K., "The effectiveness of 177Lu-DOTATATE in patients with metastatic medullary thyroid cancer", 33rd Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine (EANM), ELECTR NETWORK, 22 - 30 Ekim 2020, cilt.47

- **Katıldığı Kongre ve Sempozyumları:**

1. 32. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi (2020)
2. 33rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine – EANM'20 Virtual (2020)
3. Radiopaedia 2021 virtual radiology conference (2021)
4. Prostat Kanseri: Güncel bakış ve teranostik yaklaşımlar (2021)
5. 34. ulusal Nükleer Tıp Kongresi (2022)
6. Radiopaedia 2022 virtual radiology conference (2022)
7. 35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine – EANM'22 (2022)