



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HODGKİN VE NON HODGKİN LENFOMA TANILI
HASTALARDA PET GÖRÜNTÜLEMENİN BT VERİLERİ
KULLANILARAK RADIOMİCS ANALİZİ İLE PATOLOJİK
SUBTİPLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hasan Ertürk
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ağustos, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HODGKİN VE NON HODGKİN LENFOMA TANILI
HASTALARDA PET GÖRÜNTÜLEMENİN BT VERİLERİ
KULLANILARAK RADİOMİCS ANALİZİ İLE PATOLOJİK
SUBTİPLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hasan Ertürk
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğr.Üyesi Başak Atalay

İSTANBUL
Ağustos, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Hasan Ertürk'ün hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “HODGKİN VE NON HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA PET GÖRÜNTÜLEMENİN BT VERİLERİ KULLANILARAK RADIOMİCS ANALİZİ İLE PATOLOJİK SUBTİPLERİN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Başak ATALAY

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe EAH Radyoloji AD

İMZA

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Hatice SINAV USLU

.....

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe EAH Nükleer Tıp AD

Doç. Dr. Murat VELİOĞLU

.....

Kurumu: SBÜ İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Radyoloji Kliniği

Tez Savunma Tarihi: 21/08/2020

Yazar Bildirimi

“HODGKİN VE NON HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA PET GÖRÜNTÜLEMENİN BT VERİLERİ KULLANILARAK RADİOMİCS ANALİZİ İLE PATOLOJİK SUBTİPLERİN KARŞILAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Hasan ERTÜRK,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir. Tezin Turnitin programı ile tespit edilen benzerlik oranı referanslar çıkarıldıktan sonra: %6
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2020

İmza: _____

- Bu tez kabulünden önce herhangi bir ortamda yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen tıbbi cihaz malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Dr. Mehmet Bilgin Eser, Dr. Ayşenur Buz, Dr. Başak Atalay, Dr. İsmail Caymaz ve Dr. Mehmet Tarık Tatoğlu'dur.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Dr. Hasan ERTÜRK



Teşekkür

Bölüm Başkanı olduğunda eğitimimize olumlu anlamda pek çok değişiklik getirerek bize yol gösteren, her daim yanımızda duran, bizi her anlamda destekleyen ve bize obstetrik ultrasonografiyi öğreten değerli hocam sayın Prof. Dr. Adnan Kabaalioğlu'na teşekkür ve hürmetlerimi ifade etmek istiyorum. Tezim tamamlandıktan sonra kısa bir süre içerisinde analizini yapan tez danışmanım Dr. Başak Atalay'a çok teşekkür ediyorum. Ayrıca ultrasonografiyi bana sevdirek öğreten Dr. Devrim Bahar Ekim'e, nöroradyolojidekiengin bilgilerini benimle paylaşan Dr. Başak Atalay ve Dr. Begümhan Baysal'a, kas iskelet radyolojisi-raporlama dili ve hayat hakkında görüşleriyle Dr. Tunahan Ayaz'a, batın radyolosisi konusunda her zaman desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Senem Şentürk Güçel ve Dr. Nesrin Gündüz'e, pediatrik radyoloji konusunda deneyimlerini bizle paylaşan Doç. Dr. Ali Yıkılmaz'a, dış rotasyonda kendi hastanemdeymişim gibi sıcaklık gösteren baş boyun ve toraks radyolojisi konusunda üstün deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Aslıhan Semiz Oysu'ya, vasküler ve nonvasküler girişimsel radyolojiyi bana sevdiren ve bu alana yönelmemde rol oynayan Dr. İsmail Caymaz ve Dr. Murat Aşık'a, dış rotasyonda nöro girişimsel radyoloji konusunda tecrübelerini benimle paylaşan Doç. Dr. Murat Velioğlu'na, meme radyolojisi konusunda bilgi birikimlerini benle paylaşan Dr. Hatice Eraslan, Dr. Fuldem Mutlu ve Dr. Esra Tozan Bayrak'a, pediatrik ultrason konusunda her zaman yanımızda olan Dr. Gülçin Bozbeyoğlu'na başta olmak üzere emeği geçen tüm uzman ve hocalarıma şükranlarımı sunarım. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde birlikte çalışma şansı bulduğum, iyi kötü günleri beraber yaşadığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve bize sıcak bir aile ortamı sağlayan kliniğimizin bütün çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Beni büyüterek bugünlere getiren ancak uzmanlığımı göremeyen rahmetli annem Sadiye Ertürk ve rahmetli babam İbrahim Ertürk'e sonsuz sevgi ve saygılarımı gönderiyor, Allah'tan rahmet diliyorum. Son olarak asistanlığım süresince her koşulda ve her anlamda bana destek olan eşim Verda Ertürk'e ve ailemin diğer üyelerine sevgilerimi sunarım.

Dr. Hasan ERTÜRK

drherturk@hotmail.com

Özet

HODGKİN VE NON HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA PET GÖRÜNTÜLEMENİN BT VERİLERİ KULLANILARAK RADIOMİCS ANALİZİ İLE PATOLOJİK SUBTİPLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

GİRİŞ: Genel olarak yaşlılarda olmak üzere her yaşta görülebilen malign lenfomalar heterojen bir grup malignensiye kapsamaktadır. Malign lenfomalar, Hodgkin ve Non Hodgkin olmak üzere iki ana kategoriye ve bunlar da kendi aralarında alt tiplere ayrılmaktadır. Lenfoma tanısı, öykü, fizik muayene, kan tetkiki ve patolojik lenf nodundan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik olarak incelenmesinden sonra konur. Tanıyı alan hastalarda tedavi öncesi evreleme ve tedavi planı açısından FDG PET/BT ya da kontrastlı BT görüntülemesi yapılır.

AMAÇ: Alınan biyopsi materyalinin patolojik tarafından incelenmesi sonucu Hodgkin veya Non Hodgkin lenfoma tanısı alan ve FDG PET/BT görüntülemesi yapılan hastalarda retrospektif olarak bu görüntülemenin BT verileri kullanılarak Radiomics Analizi ile lenfoma patolojik alt tiplerin karşılaştırılması bunun sonucunda biyopsi olmadan lenfoma alt tiplerinin Radiomics Analizi tanınabilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya biyopsi sonrası lenfoma (hodgkin veya non hodgkin) tanısı alan ve FDG PET/BT görüntülemesi yapılan 110 olgu dahil edildi. Retrospektif olarak, FDG PET/BT görüntülemesindeki BT verileri kullanılarak, olguların histopatolojik sonuçlarını bilmeyen iki ayrı gözlemci tarafından Radiomics Analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ayrımı yapan nöral ağlardan sadece Radiomics temelli olan %75 oranında doğru tahmin yaparken, yaş parametresi modele eklendiğinde %88 doğrulukla tahmin yaptığı görüldü. B hücreli - T hücreli lenfoma ayrımı yapmak için geliştirilen modelde Radiomics içerikleri ile %75 doğrulukla tahmin yaptı. Modele yaş ve cinsiyetin eklenmesi tahmin gücünü arttırmadı. Ki-67'i kantitatif tahmin etmek üzerine geliştirilen modelde $R^2 = 0,74$ olarak bulundu.

SONUÇ: FDG PET/BT görüntülemenin düşük doz BT görüntüleri ile yaptığımız bu çalışmada Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ayrımı yapan nöral ağ neredeyse 'mükemmel' sınıf tahmini yaptı. B hücreli - T hücreli lenfoma ayrımı ile Ki-67'nin kantitatif tayininde ise 'iyi' performans gösterdi. Bu yöntemle çıplak gözle ayırt edilemeyecek içerikler tanıya yardımcı olarak sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Hodgkin lenfoma; Non Hodgkin lenfoma; FDG PET/BT;
Radiomics Analizi



Abstract

COMPARISON OF PATHOLOGICAL SUBTYPES USING DATA DERIVED FROM CT RADIOMICS ANALYSIS OF FDG PET-CT IN PATIENTS WITH HODGKIN OR NON HODGKIN LYMPHOMA

BACKGROUND: Malignant lymphoma is a heterogenous group of disease, tends to affect older adults, but can appear at any age group. Malignant lymphoma is classified within two major subtypes, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma and these groups are subdivided into smaller groups. To diagnose lymphoma; clinical history, physical examination, blood tests and histological assessment of pathologic lymph nodes are important diagnostic tools. For pretreatment staging and treatment planning in patients with diagnosis of lymphoma, FDG PET-CT and contrast enhanced CT are preferred.

PURPOSE: We aimed to discriminate lymphoma subtypes using Radiomics analysis to avoid invasive interventions like biopsies. For Radiomics analysis, we retrieved the CT images of FDG PET-CT of patients with pathologic diagnosis of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and evaluated retrospectively.

METHODS: A total number of 110 histologically proven lymphoma (Hodgkin or non-Hodgkin) patients were included in the study. Two observers, who were blinded the pathology results and each other, evaluated CT images of obtained FDG PET-CT for radiomic features.

FINDINGS: Neural networks which were used to differentiate Hodgkin lymphoma from non-Hodgkin lymphoma had % 75 predictive accuracy alone. Additional age information improved their accuracy to 88 percent. Neural networks which were used to differentiate B cell lymphoma from T cell lymphoma had % 75 predictive accuracy. Age and gender information didn't make any change in accuracy values. R-squared value was calculated as 0,74 for the model used in quantitative assessment of Ki-67 expression.

RESULTS: In this study, which we used low dose CT images of FDG PET-CT, predictions of our neural network were excellent for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma differentiation and good for B and T cell lymphoma differentiation and Ki-67 quantitative estimation. This

method improves diagnosis with additional information which cannot be derived with unaided eye.

KEYWORDS: Hodgkin Lymphoma; Non-Hodgkin Lymphoma; FDG PET-CT; Radiomics Analysis



İçindekiler

Kısaltmalar	xi
Şekil Listesi	xiv
Tablo Listesi	xvi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
HODGKİN LENFOMA	8
3.1. Epidemiyoloji	8
3.2. Etyoloji	9
3.3. Histopatolojik Sınıflama	10
3.4. Klinik Özellikler	15
3.5. Tanı ve Evreleme	16
3.6. Prognoz ve Tedavi	18
NON HODGKİN LENFOMA	22
4.1. Epidemiyoloji	22
4.2. Etyoloji	22
4.3. Histopatolojik Sınıflama	24
4.4. Klinik Özellikler	30
4.5. Tanı ve Evreleme	31
4.6. Prognoz ve Tedavi	32
RADİOMİCS ve GÖRÜNTÜ DOKUSU (TEXTURE) ANALİZİ	37
5.1. Görüntü Dokusu (Texture) Analizi Algoritmasının	
Ana Basamakları	37
5.2. İstatistiksel Görüntü Dokusu Parametreleri	38
5.3. Morfolojik Görüntü Dokusu Parametreleri	39
5.4. Filtrasyon Teknikleri	39
GEREÇ ve YÖNTEM	40
BULGULAR	47
TARTIŞMA ve SONUÇ	60
Kaynaklar	63
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	72

Kısaltmalar

ABD.....	Amerika Birleşik Devletleri
ABVD.....	Adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin
AJCC.....	American Joint Committee on Cancer, Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ALK.....	Anaplastik Lenfoma Kinaz
ark.	Arkadaşları
BL.....	Burkitt lenfoma
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
CVP.....	Siklofosfamid, vinkristin, prednizon
DBBHL.....	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
EAA.....	Eğri Altı Alanı
EBV.....	Epstein-Barr virüs
ECOG.....	Eastern Cooperative Oncology Group, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
EMN.....	Enfeksiyöz mononükleoz
FDG PET.....	F-18 fluoro-2-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografi
FL.....	Foliküler Lenfoma
FLIPI.....	Follicular Lymphoma International Prognostic Index, Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks
GİS.....	Gastrointestinal sistem
GLCM.....	Gray level co-occurrence matrix, Gri seviye eş oluşum matrisi
GLRLM.....	Gray level run length matrix, Gri seviye çalışma uzunluğu matrisi
HHV-8.....	Human herpes virus-8, İnsan herpes virüs-8
HIV.....	Human Immunodeficiency Virüs, İnsan immünyetmezlik virüsü
HL.....	Hodgkin Lenfoma
HM.....	Hepatomegali
HSM.....	Hepatosplenomegali
HTLV.....	Human T-cell Lymphotropic Virus, İnsan T hücreli lenfotropik virüs
ICC.....	Intraclass correlation coefficient, Gruplar arası korelasyon katsayısı
ICML.....	International Conference on Malignant Lymphoma, Uluslararası Malign Lenfoma Konferansı
IHP.....	International Harmonization Project, Uluslararası Uyum Projesi
IPI.....	International Prognostic Index, Uluslararası Prognostik İndeks

Kısaltmalar

IPS.....	International Prognostic Scoring System, Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi
IWG.....	International Working Group, Uluslararası Çalışma Grubu
İİAB.....	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KLL.....	Kronik lenfositik lösemi
KT.....	Kemoterapi
LAP.....	Lenfadenopati
LASSO.....	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, En Küçük Mutlak Büzülme ve Operatör Seçim
LDH.....	Laktat Dehidrogenaz
LF-HL.....	Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma
LZ-HL.....	Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma
MALT.....	Mucosa- Associated Lymphoid Tissue, Mukoza ilişkili lenfoid doku
MF.....	Mikozis Fungoides
MIPI.....	Mantle cell lymphoma International Prognostic Index, Mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks
MLP.....	Multilayer Perceptron, Çok katmanlı algılayıcı
MR.....	Manyetik Rezonans
MRG.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS-HL.....	Mikst Sellüler Hodgkin Lenfoma
NGTDM.....	Neighborhood Gray Tone Difference Matrix, Komşu Gri Ton Farklılık Matrisi
NHL.....	Non Hodgkin Lenfoma
NK.....	Naturel Killer cell, Doğal öldürücü hücre
NLPHL.....	Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
NS-HL.....	Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
OKHN.....	Otolog Kök Hücre Nakli
R-CHOP.....	Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin/hidroksidaunomisin, vinkristin, prednizon,
RA.....	Romatoid Artrit
REAL.....	Revised European–American lymphoma, Revize Avrupa-Amerikan Lenfoma
ROI.....	Region of Interest, İlgi alanı

Kısaltmalar

RS.....	Reed Sternberg hücresi
RT.....	Radyoterapi
SD.....	Standart Deviation, Standart Sapma
SLE.....	Sistemik Lupus Eritematozus
SLL.....	Küçük Lenfositik Lenfoma
SM.....	Splenomegali
SPSS.....	Statistical Package for the Social Sciences
SUVmax.....	Maximum Standart Uptake Volume, Maksimum Standart Tutulum Değeri
UICC.....	Union for International Cancer Control, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
US.....	Ultrasonografi
VKS.....	Vena Kava Superior

Şekil Listesi

2.1: Lenf nodu bölgeleri.....	4
3.1: Reed Sternberg hücresi ile çevresindeki enflamatuar hücreler.....	11
3.2: Klasik Reed Sternberg Hücresi.....	12
3.3: Laküner tip Reed Sternberg hücresi.....	12
3.4: Enflamatuar hücrelerle birlikte mononükleus ve binükleuslu Reed Sternberg hücreleri.....	13
3.5: Histiosit hücreleriyle birlikte bol miktarda Reed Sternberg hücresi.....	14
3.6: Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma.....	15
4.1: Tipik DBBHL hücresi.....	26
4.2: Foliküler lenfomanın histolojik görünümü.....	27
4.3: Küçük B hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile karakterize küçük lenfositik lenfoma.....	28
4.4: Mantle hücreli lenfoma.....	29
4.5: Yıldızlı gökyüzü paternine sahip Burkitt lenfoma görünümü.....	30
6.1: Çalışmadan dışlama kriterleri.....	41
6.2: DICE benzerlik indeksinin şematik gösterimi.....	44
6.3: DICE benzerlik indeksinde uyumun olası kategorizasyonu.....	44
6.4: İki ayrı gözlemcinin segmentasyonları arasında uyum ve DICE indeksi.....	45
7.1: Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ayrımı için yapılan LASSO regresyon analizi	50
7.2: Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ayrımı için yapılan LASSO regresyon analizi 3 parametrelili modeli.....	51
7.3: B hücreli - T hücreli lenfoma ayrımı için yapılan LASSO regresyon analizi	52
7.4: B hücreli - T hücreli lenfoma ayrımı için yapılan LASSO regresyon analizinde 15 parametrelili model.....	52
7.5: Ki-67 tahmini yapmak için yapılan LASSO regresyon analizi	53
7.6: Ki-67 tahmini yapmak için yapılan LASSO regresyon analizinde 14 parametrelili model	54
7.7A: Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ayrımında sınıflayıcı ilk nöral ağın kazancı	55

7.7B: Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ayrımında sınıflayıcı ikinci nöral ağın kazancı	56
7.8A: B hücreli – T hücreli lenfoma ayrımında sınıflayıcı ilk nöral ağın kazanç grafiği.	57
7.8B: B-T lenfoma sınıflayıcı ikinci nöral ağın kazanç grafiği.....	58
7.9: Eğitim, test ve validasyon setinden gelen tüm tahminlerin yer aldığı tablo	59



Tablo Listesi

2.1 Ann Arbor Evreleme Sistemi.....	3
2.2 Ann Arbor Evreleme Sistemi Cotswold Modifikasyonu.....	4
2.3 Deauville Kriterleri.....	5
2.4 Ann Arbor Evrelemesi Lugano Revizyonu.....	6
2.5 Histolojik alt tiplere göre FDG aviditesi.....	6
2.6 Bazı lenfoma tiplerinde spesifik sitogenetik bulgular.....	7
2.7 ECOG Performans Skoru.....	7
3.1 Hodgkin Lenfoma DSÖ 2016 Sınıflaması.....	10
3.2 Uluslararası Prognostik Skor.....	19
3.3 Erken Evre HL’de Prognostik Faktörler.....	19
3.4 Lugano Yanıt Değerlendirme Kriterleri.....	21
4.1 Lenfoma Gelişimi İçin Risk Faktörleri.....	23
4.2 2016 DSÖ NHL Sınıflaması.....	24
4.3 Uluslararası Prognostik İndeks.....	33
4.4 Foliküler Lenfoma için Uluslararası Prognostik İndeks.....	33
4.5 Mantle Hücreli Lenfoma için Uluslararası Prognostik İndeks.....	34
4.6 Lokalize ve İleri evre tanımı.....	35
7.1 Genel Demografik Bulgular.....	47
7.2 Hastaların Tanı Dağılımı.....	48
7.3 Gözlemciler arası uyumun orijinal radiomics içerikleri ve filtre uygulaması sonrası değerlendirilmesi.....	49
7.4 Hodgkin-Non Hodgkin lenfoma ayrımı yapan nöral ağ modelleri.....	55
7.5 B hücreli – T hücreli lenfoma ayrımı yapan nöral ağ modelleri	57

GİRİŞ ve AMAÇ

Lenfomatöz proliferasyonlar, lenf nodundan, sekonder lenfoid yapılardan ve ektranodal lenfatik organlardan (dalak, karaciğer vs.) köken alarak matür lenfositlerin klonal malign proliferasyonudur. Lenfomalar, lenfoid sistemi etkileyen, çeşitli şekillerde ortaya çıkan ve farklı davranışlar sergileyebilen heterojen bir grup malignensidir. Ekspresyonlarındaki polimorfizm ile tutulan organa bağlı olarak farklı davranışları ve rölatif olarak az görülmeleri nedeniyle görüntüleme bulguları değişkenlik gösterebilir. Lenfomanın kesin tanısı alınan biyopsinin histopatolojik olarak incelenmesine dayanır. Histopatolojik değerlendirmede ilk önce morfolojik olarak Reed Sternberg (RS) hücreleri ile karakterize Hodgkin Lenfoma (HL) ve bu hücrelerden yoksun Non Hodgkin Lenfoma (NHL) ayrımı yapılır. Ardından immünofenotipik incelemeler ile B hücreli - T hücreli lenfoma ayrımı yapıldıktan sonra sitogenetik ve biyomoleküler değerlendirme sonucunda farklı tiplerin karakteristik translokasyonları araştırılır. Lenfomalar klinik olarak basitçe agresif ve indolent (yavaş seyirli, sessiz) lenfoma olarak ikiye ayrılır. Agresif lenfomalarda büyük tümör kitleleri, hızlı seyir, ağır klinik tablo ve yüksek Ki-67 görülürken indolent lenfomalarda ise yavaş büyüme ve hafif klinik seyir görülmektedir (1).

Bu çalışmamızda malign lenfoma tanısı olan hastaların FDG PET-BT görüntülerindeki BT verileri kullanılarak Radiomics analizi ile HL ve NHL ayrımı ve bunların patolojik alt tiplerinin analiz sonucuyla karşılaştırmasını dolayısıyla biyopsiye gereksinim kalmadan kesin tanının konulup konamayacağını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Lenfoma, ilk olarak 1832’de Thomas Hodgkin tarafından rapor edilen, lenfositlerden gelişen heterojen bir grup malignensidir (2). Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 2009- 2013 yılları arasında tüm malignitelerin %5 i olan lenfomanın insidansı 22/100.000’dir. Lenfomalı hastalarda beş yıllık survi (sağkalım) ortalama olarak %72 civarındır. Lenfomalar, Hodgkin (HL) ve Non-Hodgkin lenfoma (NHL) olarak iki ana gruba ayrılmış olup bunun %90’ını NHL, %10’unu ise HL oluşturmaktadır. HL kendi içerisinde klasik ve non-klasik diye iki alt gruba ayrılırken, NHL ise B hücreli, T hücreli ve NK hücreli olmak üzere üç alt gruba ayrılmaktadır. Klinik olarak lenfomalar agresif ve indolent lenfoma olarak ikiye ayrılır. Bilinmesi gereken indolent lenfomaların agresif lenfomalara Richter transformasyonu ile dönüşebildiğidir (3).

Etyolojide pek çok çevresel, enfeksiyöz ve genetik predispozan faktörler yer almaktadır. Mesleki olarak herbisid ve pestisit maruziyeti yer almaktadır. Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi, Chlamydia psittaci ve Campylobacter jejuni gibi bazı enfeksiyöz ajanlar spesifik lenfomalar ile ilişkilidir. İnsan T hücreli lenfotrofik virüs (Human T-cell lymphotropic virüs, HTLV) erişkin T hücreli lösemi/lenfoma ile ilişkiliyken, Hepatit C lenfoplazmositik ve marjinal zon lenfomayla, İnsan herpes virüs-8 (Human herpes virus-8, HHV-8) primer efüzyon lenfoması ve Castleman hastalığıyla ilişkilidir. Epstein-Barr virüs (EBV) ise enfeksiyöz (İnsan immün yetmezlik virüsü, Human immunodeficiency virus, HIV), iyatrojenik (transplant) ve genetik (kombine immün yetmezlik sendromları) gibi immün yetmezlik durumlarında lenfoma insidansını artırır (3).

Lenfomalı hastalar ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi ile büyümüş lenf nodu ve ağrı şeklinde başvurabilirler. İlk yapılması gereken fizik muayene sonrası tam kan sayımı ve laktat dehidrogenaz (LDH) bakılmasıdır. Daha sonra kesin tanı için alınan biyopsi materyalinin histolojik olarak incelenmesinin ardından hastalığın yaygınlığını saptamak için bilgisayarlı tomografi (BT) veya F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz pozitron emisyon tomografi (FDG PET) taraması ve kemik iliği biyopsisi yapılır (2).

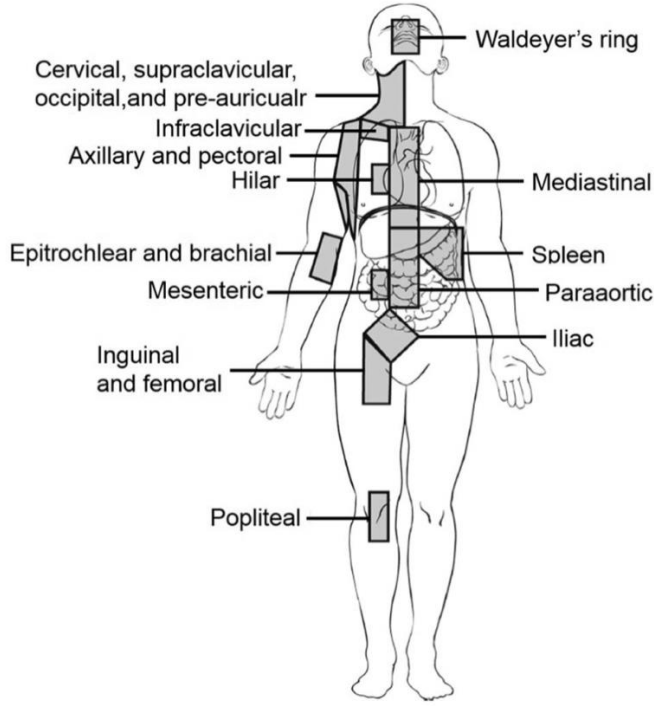
Bilgisayarlı tomografi malign lenfoma evrelemesinde en çok tercih edilen metod olmakla birlikte fonksiyonel bilgi elde edilememesi tetkikin bir kısıtlılığıdır. FDG PET/BT ve tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme (MRG) alternatif olarak kullanılabilir (4).

Hastaların tedavi seçimi ve prognoz tahmini için uluslararası kabul görmüş ve standartlaştırılmış evreleme sistemi malign lenfoma hastaları için kritik önem taşımaktadır. Bu amaçla 1971 yılında başlangıçta sadece HL hastaları, daha sonra hem HL hem de NHL hastalarında kullanılan laparotomiye dayalı olan Ann Arbor evreleme sistemi geliştirilmiştir (3,5) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 Ann Arbor Evreleme Sistemi

Evre	Açıklama
Evre I	Bir lenf nodu bölgesi veya lenfatik dokunun tutulumu (dalak, timus, waldeyer halkası gibi)
Evre II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodunun/ dokunun tutulumu
Evre III	Diyaframın farklı tarafında iki veya daha fazla lenf nodunun/ dokunun tutulumu
Evre IV	Lenf nodu tutulumu olsun yada olmasın bir veya daha fazla ekstralenfatik organın diffüz veya dissemine tutulumu veya herhangi bölgede herhangi organ tutulumu
A	Aseptomatik
B	B semptomları; açıklanamayan kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi
E	Tek bir ekstralenfatik dokunun lokalize tutulumu

‘Lenf nodu bölgesi’ tabiri ilk olarak 1965 yılında Rye Sempozyumunda tanımlanmış olup Ann Arbor Evrelemesinde kullanılmıştır (5) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Lenf nodu bölgeleri.

Ancak görüntüleme ve tedavi modaliteleri geliştikçe hem bu evrelemedeki sorunları gidermek hem de bilgisayarlı tomografi (BT) taraması gibi yeni teknikler içeren Cotswold modifikasyonu geliştirilmiştir (5,6) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 Ann Arbor Evreleme Sistemi Cotswold Modifikasyonu

Evre	Açıklama
Evre I	Tek lenf nodu bölgesinin veya lenfoid yapının (dalak, timus, waldeyer halkası) veya tek bir ekstralenfatik bölgenin tutulumu (IE)
Evre II	Diyaframın aynı tarafındaki iki veya daha fazla lenf bölgesi tutulumu veya diyaframın aynı tarafında lokal ekstralenfatik yayılıma ek olarak bir veya daha fazla lenf bölgesi tutulumu (IIE)
Evre III	Diyaframın her iki tarafında lenf bezi bölgesi tutulumu, lokal ekstralenfatik yayılım eşlik edebilir (IIIIE)
Evre IV	Bir veya daha fazla ekstra lenfatik organ ya da bölgenin diffüz tutulumu
A	Aseptomatik
B	B semptomları; açıklanamayan kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi
X	Kitleli (bulky) hastalık varlığı (en büyük çapı 10 cm'in üzerinde olan kitle ya da ön-arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle)
E	Sınırlı ekstralenfatik organ tutulumu

Bu modifikasyonla birlikte BT taramasının her hasta için rutin olarak kullanılması ile önceki evrelemede olan laparotominin sadece tedavi seçeneği potansiyel olarak değişebilecek hastalara önerilmesi kararlaştırıldı. Bu evreleme sistemi anatomik hastalık kapsamını tanımlamak için HL ve NHL'li hastalarda Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer, AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (Union for International Cancer Control, UICC) tarafından resmi evreleme sistemi olarak kabul edilmiştir. Daha sonra FDG PET görüntülemenin 1987 yılında icadı, 1990 yılında lenfomalı hastalarda kullanılmaya başlanması ve zamanla lenfoma alt tiplerinde yaygın kullanılmasıyla birlikte taramaların yorumlanması için standartlaştırılmış kriter olarak Deauville kriterleri belirlenmiştir (5,7) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 Deauville Kriterleri

Skor	PET/BT Sonucu
Skor 1	Tutulum yok
Skor 2	Tutulum $\leq$ mediasten
Skor 3	Tutulum $>$ mediasten fakat $\leq$ karaciğer
Skor 4	Herhangi bir bölgede karaciğere kıyasla orta derece tutulum artışı
Skor 5	Herhangi bir bölgede karaciğere kıyasla belirgin tutulum artışı
Skor X	Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

12. Uluslararası Malign Lenfoma Konferansı'nda (International Conference on Malignant Lymphoma, ICML) Ann Arbor sınıflamasının modifikasyonu olarak Lugano sınıflaması kabul edilmiş olup bu sınıflamada tedaviden önce ve sonra anatomik evreleme ile hastalığın değerlendirilmesine dair öneriler yer almaktadır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4 Ann Arbor Evrelemesi Lugano Revizyonu

Evre	Açıklama
Sınırlı evre	
Evre I	Tek lenfatik bölgenin tutulumu veya nodal tutulum olmadan tek ekstralenfatik bölge tutulumu (IE)
Evre II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu, nodal bölgeden devamlı ekstranodal uzanım (IIE)
Evre II bulky	Bulk hastalıklı evre II
İleri evre	
Evre III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu veya dalak tutulumuyla birlikte diyaframın üstünde nodal tutulum
Evre IV	Lenf nodu tutulumuyla birlikte veya tutulum olmadan bir veya daha fazla ekstralenfatik organın diffüz veya dissemine tutulumu

Lugano sınıflaması, küçük lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lösemi, lenfoplazmositik lenfoma, marjinal zon lenfoma ve mikozis fungoides hariç FDG aviditeli diğer tüm histolojik alt tiplerde FDG PET önerirken bu tiplerde BT önerir (5) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5 Histolojik alt tiplere göre FDG aviditesi.

Histoloji	FDG Aviditesi (%)
Mantle hücreli lenfoma	100
Burkitt lenfoma	100
Nodal marjinal zon lenfoma	100
Lenfoblastik lenfoma	100
Szary sendromu	100
Hodgkin lenfoma	97-100
DBBHL	97-100
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	94-100
Foliküler lenfoma	91-100
NK/T hücreli lenfoma	83-100
Mikozis Fungoides	83-100
Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma	78-100
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma	67-100
Periferik T hücreli lenfoma,NOS	86-98
Küçük lenfositik lenfoma	47-83
MALT lenfoma	54-81
Subkutanöz T hücreli pannikülit benzeri lenfoma	71
Splenik marjinal zon lenfoma	53-67
Primer kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma	40-60

Genetik analizlerde Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) mutasyonu varlığı anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısında, BCL-2 ve CD10 ekspresyonun artması ve t (14;18) translokasyonun varlığı foliküler lenfomada, CD4 ve CD8 ekspresyonu T hücreli lenfomalarda tanı koymada önemli olup myc ve siklin D1 mutasyonları tedavi yanıtını değiştirmektedir (8,9) (Tablo 2.6).

Tablo 2.6 Bazı lenfoma tiplerinde spesifik sitogenetik bulgular.

Lenfoma tipi	Spesifik kromozal translokasyon	Etkilenen onkogen veya tüm supresör gen
Foliküler Lenfoma	t(14;18)(q32;q21)	BCL2
Lenfoplazmositik lenfoma	t(9;14)(p13;q32)	PAX5
Mantle hücreli lenfoma	t(11;14)(q13;q32)	BCL1
Ekstranodal marjinal zon MALT lenfoma	t(11;18)(q21;q21) t(1;14)(p22;q32)	API2, MLT BCL10
DBBHL	t(3;14)(q27;q32)	BCL6
Burkitt Lenfoma	t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p12;q24)	C-MYC
Prekürsör T lenfoblastik lenfoma	t(1;14)(p32-34;q11)	TAL1
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	t(2;5)(p23;q35)	NPM, ALK

Doğu Birleşik Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) performans skoruna göre hastanın kemoterapi ya da palyatif tedaviye uygunluğu değerlendirilir (10) (Tablo 2.7). Hodgkin lenfomalarında tedavi protokolü olarak ABVD olarak kısaltılan adriomisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin gibi kemoteropatikler ve gerek halinde radyoterapi uygulanmaktadır. Non-Hodgkin lenfomalarında tedavi seçenekleri arasında CHOP-R olarak kısaltılan siklofosfamid, doksorubisin/hidroksidaunomisin, vinkristin, prednizon, rituksimab ile radyoterapi yer almaktadır (10).

Tablo 2.7 ECOG Performans Skoru

0	Asemptomatik (Tam aktif, hastalık öncesi tüm aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir. Örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)
5	Ölüm

HODGKIN LENFOMA

3.1. Epidemiyoloji

Eskiden Hodgkin hastalığı olarak bilinen Hodgkin lenfoma (HL) lenfoid doku kaynaklı neoplazm olup morfolojik ve immünofenotipik olarak 2 ana gruba ayrılırlar (11).

1-Klasik HL (histolojik olarak alt kategorilere ayrılır)

- Nodüler Sklerozan tip (NS-HL)
- Mikst Sellüler tip (MS-HL)
- Lenfosit Zengin tip (LZ-HL)
- Lenfosit Fakir tip (LF-HL)

2-Nodüler Lenfosit Predominant HL (NLPHL)

Histolojik alt tiplerin dağılımı coğrafyaya, etnisiteye, sosyoekonomik faktörlere ve yaşa bağlı olmakla birlikte vakaların yaklaşık %90'ı klasik HL oluştururken geri kalanını nodüler lenfosit predominant HL oluşturmaktadır. HL gelişmiş ülkelerde tüm lenfomaların yaklaşık %10'u, tüm kanserlerin %0.6'sı ve tüm kanser ölümleri arasından %0.2'sine sahiptir. Bu ülkelerde HL insidansı yıllardır 100.000 vakada 2-3 arasında stabil seyretmektedir (11).

Gelişmiş ülkelerde Klasik HL alt tiplerinin dağılımı; (11)

- NS-HL: %70
- MS-HL: %20-25
- LZ-HL: %5
- LF-HL: <%1 şeklindedir.

HL insidansı yaş, cinsiyet, ırk ve sosyal statüye göre değişmekte olup erkeklerde, sosyoekonomik düzeyi yüksek kişilerde ve genetik yatkınlığı olanlarda yüksektir. Belirlenen epidemiyolojik özelliklere rağmen, Hodgkin lenfomanın nedeni net olarak bilinmemektedir (12).

HL yaş dağılımı histolojik alt tipe göre değişmekle birlikte genel olarak geç adölesan ve yaşlılarda olmak üzere bimodal dağılım göstermektedir (11).

Nodüler lenfosit predominant HL, 4. ve 5. dekadlarda pik yapmakla birlikte çocuklarda da görülebilir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Klasik HL, yaş ve cinsiyet dağılımı alt tiplerde değişiklik gösterir. Nodüler sklerozan HL 15-35 yaşları arasında pik yapıp her iki cinsiyette benzer görülürken mikst sellüler HL'da genç erişkinler ve yaşlılar olmak üzere bimodal dağılımla seyretmekte, geri kalan alt tipler gibi erken predominansı göstermektedir (11).

HL, infantlarda nadir, 15 yaş altı çocuklarda ise kanserlerin %5'inden az olup 15-19 yaş arası adölesanlarda kanserlerin yaklaşık %20'si ve bu yaş grubunun en sık görülen kanseridir (13). HL insidansı farklı ırklarda değişkenlik göstermekte olup Amerika'da beyaz ve siyah Amerikalılar arasında eşit insidansa sahipken Hispaniklerde ise insidansı daha düşüktür (11).

3.2. Etiyoloji

HL histolojik alt tiplerinin dağılım ve insidansında coğrafya, HIV enfeksiyonu, sosyoekonomik faktörler ve aile öyküsü olup olmadığı gibi faktörler etkilidir. HL alt tipleriyle çeşitli risk faktörleri arasında bir ilişki vardır örneğin geri kalmış ülkelerde mikst sellüler HL ve lenfositten fakir HL oranları gelişmiş ülkelere kıyasla yüksek olup bu alt tipler sıklıkla EBV pozitif HL ve HIV enfeksiyonu ile ilişkilidir (11).

Epstein-Barr virus (EBV), HL patogeneziyle ilişkili olsa da EBV enfeksiyonu sonrası HL görülme riski çok düşüktür. EBV, en sık mikst sellüler ve lenfositten fakir HL histolojik alt tipleriyle ilişkili olup HIV ile enfekte HL hastalarının tamamına yakınında görülür. EBV, enfeksiyöz mononükleoz (EMN) etkeni olmakla birlikte enfeksiyon sonrası HL gelişme riski 1/1000 olup EMN sonrası EBV pozitif HL riski rölatif olarak artmış ancak EBV negatif HL riski artmamıştır (11). HIV ile enfekte hastalarda HL gelişme riski genel popülasyona göre 100 kat artmış olup hastalık geliştiğinde ileri evre, atipik tutulum yerleri ve tedaviye kötü cevap ile karakterizedir (7). Kızamık, suçiçeği, boğmaca, kabakulak ve kızamıkçık gibi bazı çocukluk çağı enfeksiyöz hastalıklarının HL açısından negatif risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11).

Gelişmiş ülkelerde NS-HL daha sık görülürken geri kalmış ülkelerde MS-HL ve LF-HL alt tipleri daha sık görülmektedir. Yaklaşık 5000 kişi üzerinde yapılan bir meta analizde sigara

içiciliğinin HL riskini artırdığını göstermiştir. HIV ya da başka nedenlerle immünsüprese hastalarda HL riski artmıştır. Otoimmün hastalıklarda HL riski artmıştır ancak, bu risk hastalıktan ziyade immünsüpresyona neden olan tedaviden kaynaklanmaktadır (11).

HL patogeneğinde genetik predispozan faktörler rol oynamakla birlikte HL hastalarının yaklaşık %1’inde aile öyküsü pozitifdir. Ayrıca HL tanılı kişilerin kardeşlerinde hastalığın gelişme riski 3-7 kat artmıştır. NS-HL gibi klasik HL’nin farklı alt tiplerinde kalıtsal aktarım açısından pek çok kanıt gösterilmiş olup tek yumurta ikizlerinde 100 kat artmış risk ile en fazla kalıtsal neoplazmlardan biri olduğu gösterilmiştir (14).

3.3. Histopatolojik Sınıflama

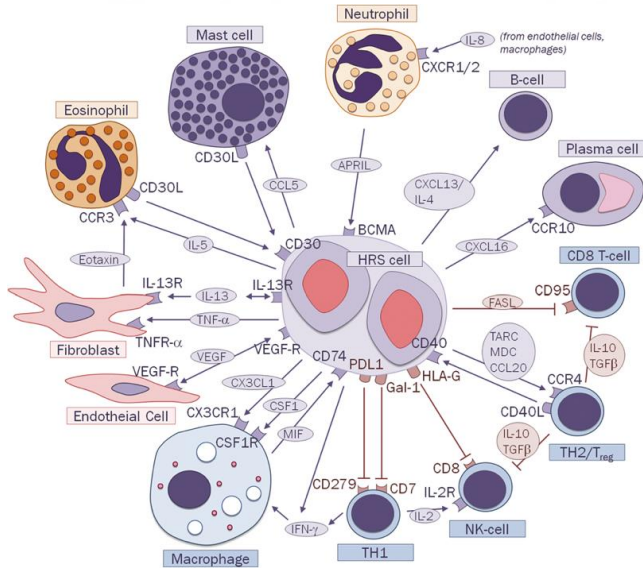
1832’de Thomas Hodgkin tarafından ilk defa tanımlanan lenfomanın 1898 ve 1902 yıllarında Carl Sternberg ve Dorothy Reed tarafından ayrı zamanlarda karakteristik Reed Sternberg hücreleri tanımlanmıştır (15). Daha sonra 1944 yılında Jackson ve Parker tarafından ilk kapsamlı sınıflama önerilmiş ancak bu da belli zaman sonra klinik olarak uyumsuz olduğundan kullanımı sonlandırılmıştır (15). Sonrasında 1964 yılında Lukes, Butler ve Hicks tarafından sınıflama tanımlanmış bu sınıflama da 1965 yılındaki Rye konferansında basitleştirilmiş ve bu şekilde uzun yıllar kullanılmıştır (16). 1994 yılında ise Revize Avrupa Amerikan Lenfoma sınıflaması (Revised European–American lymphoma, REAL) morfolojik, fenotipik, genotipik ve klinik bulgularla birlikte, HL’i iki ana gruba ayırmış ardından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu sınıflamayı revize ederek güncel haline getirmiştir (15,16) (Tablo 3.1).

Tablo 3.1 Hodgkin Lenfoma DSÖ 2016 Sınıflaması

A) Klasik Hodgkin Lenfoma
1-Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma (NS-HL)
2-Mikst Sellüler Hodgkin Lenfoma (MS-HL)
3-Lenfosit zengin Hodgkin Lenfoma (LZ-HL)
4-Lenfosit fakir Hodgkin Lenfoma (LF-HL)
B) Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)

DSÖ, Hodgkin lenfomayı (HL) nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten zengin ve lenfositten fakir tip olarak klasik HL'nin dört alt tipi ile kliniği ve tedavisi farklı olan nodüler lenfosit predominant HL olarak beşe ayırır (14). Vakaların çoğunluğunu (yaklaşık %95'i) klasik tip HL iken geri kalan %5'ini nodüler lenfosit predominant tip oluşturur (17).

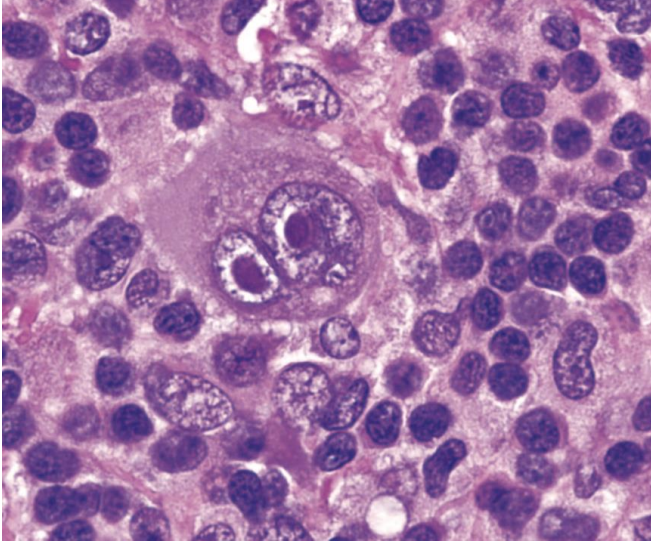
Klasik HL’de toplam tümör kitlesinin %1-2’sini Reed Sternberg hücreleri oluştururken geri kalanını lenfosit, histiyosit, eozinofil, nötrofil ve plazma hücrelerinden meydana gelen mikst enflamatuvar hücreler oluşturur (14) (Şekil 3.1). RS hücrelerinin çoğunu antikor üretmeyen B hücreleri oluştururken %1-2 gibi nadiren T hücreleri oluşturur (14). Klasik RS hücreleri belirgin, büyük nükleer membran, geniş, inklüzyon benzeri eozinofilik nükleoluslara sahiptir (17) (Şekil 3.2).



Şekil 3.1: Reed Sternberg hücresi ile çevresindeki enflamatuvar hücreler.

3.3.1. Klasik Hodgkin Lenfoma

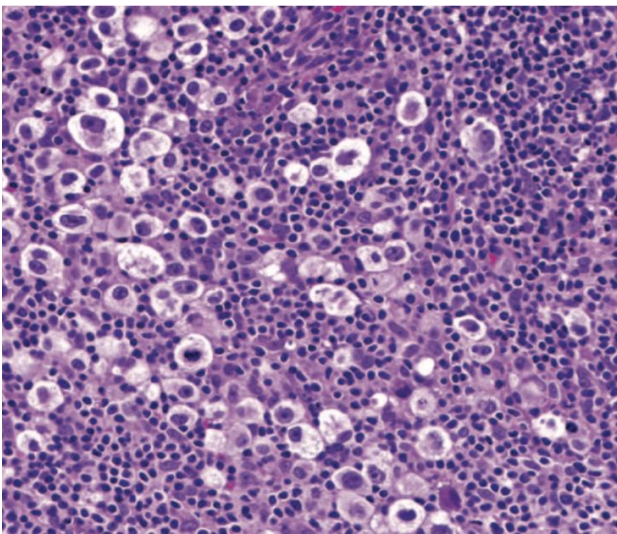
HL hastalarının yaklaşık %95'ini klasik tip oluştururken 10-35 yaşları ve ileri yaşlarda pik göstererek bimodal dağılım göstermektedir. Hastalar genellikle servikal lenfadenopati (LAP) ile başvururken ektranodal tutulum çok nadirdir. Hastaların yaklaşık yarısı evre 1 ve 2 ile başvururken nodüler sklerozan tipe sahip hastaların çoğu mediastinal kitle ile başvururlar. Sistemik semptomlar hastaların %25'inde görülürken tedavisiz hastalarda orta derecede agresif klinik seyir izlenmekte, tedavi ile vakaların %70-80 kadarında uzun dönem sağkalım görülmektedir (18).



Şekil 3.2: Klasik Reed Sternberg Hücresi.

3.3.1.1. Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

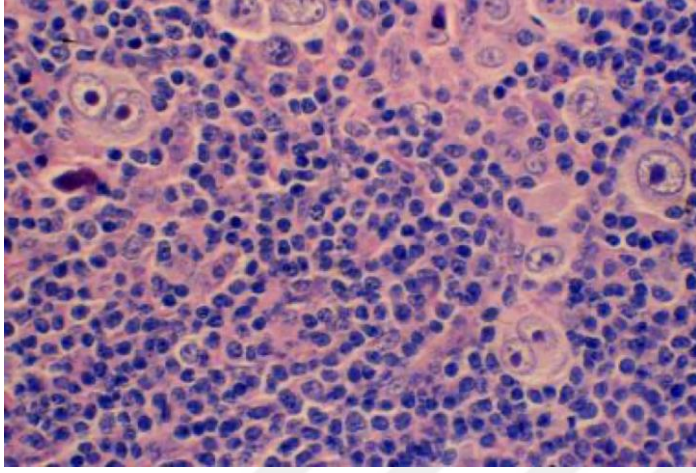
HL vakalarının %60-80'ini oluşturur. Sıklıkla adölesan ve genç erişkinlerde görülmekle birlikte genellikle mediasten ve supradiyafragmatik bölgeleri tutar. Karakteristik hücresi olan laküner tip Reed Sternberg hücresi, monolobüle veya multilobüle nükleuslu, küçük nükleolus ve bol soluk sitoplazmadan oluşur (14) (Şekil 3.3). Bu tip mikroskopik olarak kalın kapsüllü, geniş fibrotik bantların ayırdığı nodüler paternden oluşur. Bazen vakalar geniş agregatlar ve inflamasyon halkasının çevresinde neoplastik hücre tabakalanması gösterebilir bunlara “sinsisyal varyant” denir ve özellikle anaplastik geniş hücreli Non-Hodgkin lenfoma ve diğer non hematolojik malignitelerle karışabilme potansiyelinden dolayı önemlidir (17).



Şekil 3.3: Laküner tip Reed Sternberg hücresi.

3.3.1.2 Mikst Sellüler Hodgkin Lenfoma

Klasik HL'nin %20-30 ile en sık görülen ikinci alt tipidir. Lenf nodu yapısını diffüz olarak etkiler ancak kollajen fibrozis içermez (17). Genellikle geniş, bilobe, çift veya multipl nükleus ve geniş eozinofilik nükleolus içeren klasik Reed Steenberg hücrelerinden oluşur (14) (Şekil 3.4). Hastalar tipik olarak ileri evre ve sistemik semptomlarla başvururken çoğunlukla abdominal lenf nodları ve dalak etkilenir (14). Büyük olasılıkla EBV ve HIV enfeksiyonu ile ilişkilidir (17).



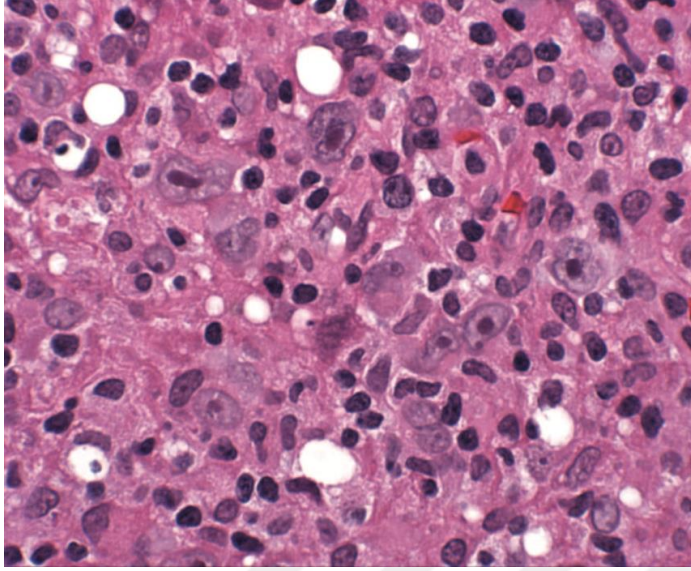
Şekil 3.4: Enflamatuvar hücrelerle birlikte mononükleus ve binükleuslu Reed Sternberg hücreleri.

3.3.1.3 Lenfosit Zengin Hodgkin Lenfoma

Lenfosit zengin HL, klasik HL vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturur (14). Bu tip, belirgin eozinofil ve nötrofil yokluğuyla birlikte arka planda predominant küçük lenfositlerin yer aldığı neoplastik Reed Sternberg hücreleri ve varyantlarını içerir. Bu infiltrasyon, nodun içerisinde nodüler ve daha az sıklıkla diffüz paternde olabilmekte ancak fibröz bantlar içermemektedir. Klasik HL'nin bu alt tipi morfolojik olarak en sık NS-HL ile ayırıcı tanıya girmekte olup ikisinin ayrımı immünohistokimyasal olarak kolayca yapılabilmektedir. Ayrıca NLPHL'e benzer şekilde sıklıkla düşük evrede olup diğer klasik HL tiplerinden daha az agresif seyir gösterir (17).

3.3.1.4 Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma

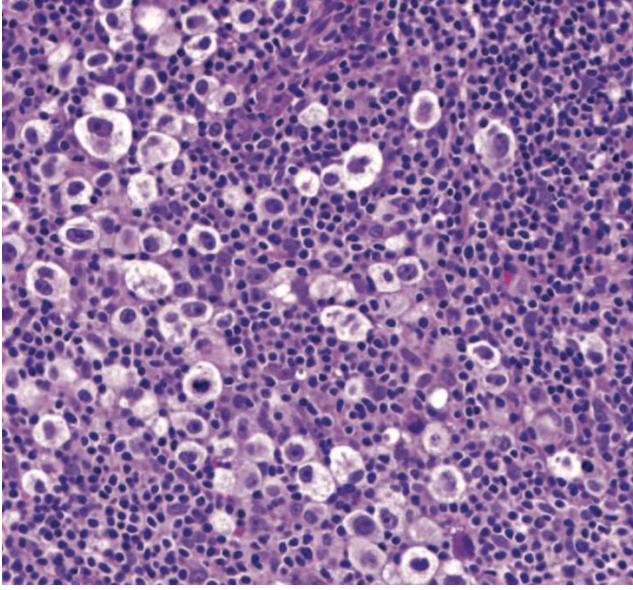
Klasik HL'nin < %1 ile en az görülen alt tipidir. Sıklıkla fibrotik arka planda lenf nodunun diffüz yapısal obliterasyonu ile karakterize olup bu diffüz fibrozis tümöre sarkomatoid bir görünüm kazandırır (17) (Şekil 3.5). HIV hastalarında daha sık görülmekle beraber retroperitoneal lenf nodlarını ve abdominal organları tercih etme eğilimi göstermektedir (17).



Şekil 3.5: Histiosit hücreleriyle birlikte bol miktarda Reed Sternberg hücresi.

3.3.2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

HL'nin yaklaşık %5'ini oluşturan NLPHL klinik, epidemiyolojik, immünofenotipik ve genetik olarak klasik HL'dan farklı bir entitedir. Genç erişkin ve 30-50 yaş arası bireylerde görülmekte olup erkeklerde kadınlardan sık görülmektedir (E/K: 3/1). Sıklıkla B semptomları olmadan periferik lenfadenopati ile başvururlar. Prognozu tedavisiz hastalarda bile iyi olmakla birlikte geç dönemde nüks nadir değildir ancak nüks durumunda da prognozu iyidir. NLPHL hastalarının patoloji spesimenlerinde RS hücreleri görülmezken onun yerine histiyosit ve lenfositlerden zengin 'popcorn' hücreler görülür (19) (Şekil 3.6). Bu hastaların yaklaşık %5'inde diffüz büyük B hücreli lenfomaya progresyon gözlenmekte ve sıklıkla aynı lenf nodunda iki antite birleşik olarak izlenmektedir (19).



Şekil 3.6: Nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma.

3.4. Klinik Özellikler

Hastaların çoğu tipik olarak asemptomatik LAP ya da akciğer grafisinde kitle ile başvurur. Konstitüsyonel semptomlar (B semptomları; ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı) hastaların yaklaşık %40'ında bulunurken vakaların az bir kısmında non spesifik ya da atipik bulgular görülebilir. Hastaların 2/3'ünden fazlasında başvuru anında ağrısız, lastik kıvamında ve sert LAP'lar görülür (20).

Boyun en sık tutulan bölgedir ve hastaların %60-80'inde servikal veya supraklaviküler büyümüş lenf nodları bulunur. Büyümüş lenf nodları vakaların %30'unda aksillar bölgede, %10'unda inguinal bölgede görülebilir. Hastaların %50-60'ında fizik muayenede tespit edilemeyen mediastinal lenf nodları ile %30'unda retroperitoneal lenf nodları bulunur. İnfradiyafragmatik tutulum ise vakaların %10'undan azdır ve genellikle yaşlı erkek hastalarda görülür (20).

Yayılım genellikle tek lenf nodundan komşu lenf noduna veya lenfatik kanallar aracılığıyla uzak organlara taşınır (20).

Akciğer grafisinde mediastinal kitle ile başvuru HL'nin başka sık bir başvuru şekli olup bu hastalar asemptomatik olabileceği gibi öksürük, nefes darlığı ve retrosternal göğüs ağrısı gibi bulgular da gösterebilir (20). Mediastinal LAP insidental olarak görülebilmekle birlikte masif lezyonlarda (bulky = >10 cm kitle olması) göğüs ağrısı ve dirençli kuru öksürük ile kendini

gösterebilir. Nadir vakalarda ise üst ekstremitede ödem ve dispne sonucu vena kava superior (VKS) sendromu görülebilir (13).

B semptomları (ateş $> 38^{\circ}\text{C}$, gece terlemeleri ve son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı) genellikle LAP'a eşlik ederken bazen yalnız da olabilir. Pel ebstein ateşi de denilen HL'e eşlik eden bu ateş genellikle akşamları daha belirgin olup zamanla daha şiddetli ve 1-2 haftalık periyotta azaldığı görülür (20).

HL'li çocuklar, büyümüş, ağrısız, palpabl LAP (%80), mediastinal kitle (%75) ve sistemik B semptomlarıyla (%25) başvururlar (13).

Pruritus (kaşıntı), HL tanısından aylar bazen bir yıldan bile daha uzun süre önce ortaya çıkabilir ve vakaların yaklaşık %10-15'inde görülür (20).

Ekstranodal hastalık, kemik iliği veya karaciğer tutulumu ve izole laboratuvar anormallikleri gibi daha nadir ve atipik prezentasyonlar özellikle HIV ile enfekte ve diğer immünsüprese hastalarda daha sık görülür (20).

3.5. Tanı ve Evreleme

3.5.1. Tanı

Hastanın tedaviye uygunluğunu değerlendirmek ve hastalığın evresini belirlemek için tedavi öncesi öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme ile değerlendirilir. Fizik muayenede LAP boyutu ve süresi, splenomegali (SM) ile hepatomegali (HM) varlığı araştırılır. Boyunda LAP ile gelen hastalarda muayeneye mutlaka waldeyer halkası da eklenmelidir (20).

Klinik değerlendirmede yaş, cinsiyet, ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kaşıntı, açıklanamayan kilo kaybı ile malignite öyküsü sorgulanmalıdır (21). NLPHL'li hastalar klasik HL'den farklı olarak sistemik semptomlar olmadan uzun süredir var olan izole LAP ile başvurabilirler (22).

HL'de kesin tanı önemli olup bunun için yeterli miktarda doku biyopsisi patolog tarafından incelenir . İnce iğne aspirasyon biyopsisi ve kor biyopsi lenf nodunun tüm yapısını içermediğinden sıklıkla yetersizdir (23). Bu yüzden insizyonel veya eksizyonel biyopsi kullanılmalı ancak bunların mümkün olmadığı durumlarda kor biyopsisi kullanılabilir. Kor biyopsi yetersiz gelirse insizyonel ya da eksizyonel biyopsi zorunlu hale gelir (21).

Klasik HL için patolojik gösterge reaktif hücrelerin eşlik ettiği geniş ve multinükleuslu RS hücrelerinin görülmesidir. NLPHL ise farklı bir antite olup patolojik olarak lenfositik ve histiositik hücrelerin geniş neoplastik topluluğudur (23).

3.5.2. Görüntüleme

Lenfoma şüpheli hastalarda primer tanı yöntemi histopatolojik inceleme olmakla birlikte, hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesinde ve tedavi planında görüntüleme yöntemleri önemli rol oynamaktadır. Ultrason (US) yüzeysel lenf nodlarının değerlendirilmesi ve takibinde önemli rol almakla birlikte testiküler infiltrasyonu gösteren en iyi methodtur. US ayrıca parankimal organları, abdominal lenf nodlarını ve barsak anslarının tutulumunu gösterebilir. Akciğer grafisi ise mediasten ve akciğer tutulumu konusunda ön fikir verebilir (24). Ancak bilgisayarlı tomografinin (BT) kesitsel görüntü sunmasıyla akciğer grafisi yerini BT'ye bıraktı (21). Her zaman kontrastlı BT kullanılması önerilir (25). BT, lenfomanın değerlendirilmesinde en sık kullanılan anatomik görüntüleme olup intraabdominal ve pelvik lenf nodlarının saptanmasında sensitivitesi % 68-100 ile yanlış pozitif oranı % 0-25 arasında bildirilmiştir. Toraks, abdomen ve pelvis bölgesinin BT ile taramasında patolojik lenf nodları, eşlik eden/etmeyen fokal parankimal anormallikler birlikte hepatomegali, splenomegali ve akciğerde nodül veya infiltrasyon ile plevral efüzyon görülebilir (21).

Sistemik lenfomaların %10-15'inde santral sinir sistemi tutulumu görülebilmekle birlikte bu durumda tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi manyetik rezonans (MR) görüntülemedir (23).

Teknesyum 99m taraması özellikle kemik ağrısı ve alkalın fosfataz yüksekliği olan çocuklarda iskelet metastazlarının değerlendirilmesinde tercih edilmelidir (20).

Galyum 67 taraması torakal görüntüleme için yeterli olup abdominal değerlendirmede karaciğer ve barsakların fizyolojik aktivite tutulumu nedeniyle sensitivitesi oldukça düşüktür (26). Ayrıca düşük anatomik ve uzaysal rezolüsyonuna bağlı olarak FDG PET ile karşılaştırıldığında küçük lezyonları saptamada yetersiz kalmaktadır (27).

Pozitron emisyon tomografisi, fonksiyonel ve non invazif bir görüntüleme yöntemi olup pozitron yayan radyonüklid işaretlenmiş glukoz, aminoasit, H₂O gibi bileşiklerin in vivo olarak dağılımlarının görüntülenmesi esasına dayanır (28).

3.5.3. Evreleme

Evrelemenin amacı, tedavi stratejisinin seçimi ve prognozun değerlendirilebilmesi için çok önemli olan hastalığın yaygınlığını saptamaktır (20).

HL hastalarında ilk olarak 1971 yılında tanımlanan ve laparotomi ile lenfanjiyografiye dayanan Ann Arbor sınıflaması evreleme için kullanıldı (29). Bu sınıflama BT'nin kullanıma girmesinden sonra 1989 yılında Cotswolds tarafından modifiye edildi (30).

Uluslararası çalışma grubu (International Working Group, IWG) BT'de lezyon boyutu üzerinden 1999 yılında klinik cevaba göre 5 kategori tanımladı. Uluslararası uyum projesi (International Harmonization Project, IHP), tedavi yanıtında PET/BT'de metabolik aktivite değerlendirilmesine göre klinik cevap tanımladı. Daha sonra 2009 yılında PET görüntülemeye FDG aviditesini derecelendirmek için Deauville kriterleri önerilmiştir (25).

Lugano ise 2014 yılında ektranodal tutulumların gösterilmesinde PET/BT'nin etkinliğini gözlemleyip sınıflamada revizyon önerdi (21).

PET/BT kullanılamıyorsa kontrastlı toraks, abdomen ve pelvik BT evreleme için kullanılabilir (24).

Konvansiyel BT'nin kemik iliği tutulumundaki kısıtlamaları nedeniyle kemik iliği biyopsisine alternatif olarak PET/BT'deki yüksek kemik iliği tutulum oranı onu biyopsiye göre daha avantajlı hale getirmektedir (31).

3.6. Prognoz ve Tedavi

3.6.1. Prognoz

1998 yılında Hasenclever ve ark. tarafından HL için yapılan geniş hasta serili çalışmalarda, lenfomalar için çeşitli prognostik faktörler incelenmiş, bunların tedaviye yanıtı ve prognoz ile ilişkileri değerlendirilmiştir (32).

Çeşitli faktörlerin prognoz üzerinde etkileri ortaya çıkınca ileri evre HL için Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (International Prognostic Scoring System, IPS) geliştirilmiş olup bu skorun yüksek olduğu hastalarda beklenen sağkalım ve tedavi yanıtı oranı skorun düşük olduğu hastalara göre belirgin olarak azalmıştır (32,33) (Tablo 3.2).

Tablo 3.2 Uluslararası Prognostik Skor

Risk Faktörleri	
Yaş	≥45
Cinsiyet	Erkek
Hemoglobin	<10,5 g/dl
Evre	Evre 4
Lökosit sayısı	≥15,000/mm ³
Lenfosit sayısı	<800/mm ³ veya lökosit sayısının %6'dan az olması
Albümin	<4 g/dl

Erken evre HL'de ise farklı çalışma grupları tarafından farklı olumsuz risk faktörleri belirlenmiştir (32,34) (Tablo 3.3).

Tablo 3.3 Erken Evre HL'de Prognostik Faktörler

Çalışma-Ülke	Risk Faktörleri	Açıklama
GHSG Almanya	≥3 nodal alan tutulumu, mediastinal bulky kitle, sedimentasyon>50 veya B semptomları var ise >30, ektranodal hastalık	İyi prognoz=evre I-II, risk faktörleri yok; kötü (orta)=evre I-II ve ≥1 risk faktör varlığı veya mediastinal kitle veya ektranodal hastalık olmadan B semptom varlığı
EORTC Avrupa	Yaş≥50, mediastinal kitle, sedimentasyon>50 veya B semptomları var ise >30, ≥4 nodal alan tutulumu	İyi prognoz= olumsuz prognostik faktörler olmadan evre I-II supradiafragmatik hastalık; kötü = ≥1 risk faktör varlığında evre I-II supradiafragmatik hastalık
GELA Fransa	≥45 yaşta sedimentasyon yüksekliği, hb≤10.5 gr/dL, lenfosit sayısı≤600/mm ³ , erkek cinsiyet	İyi prognoz= risk faktörü olmadan evre I-II, kötü = ≥1 risk faktörü varlığında evre I-II
ECOG/NCI Amerika	Bulky hastalık, B semptomları	Erken evre=risk faktörü yok, ileri evre=≥1 risk faktörü
NCRI İngiltere	Bulky hastalık, B semptomları	Bulky hastalık, B semptomları
NTI İtalya	Bulky hastalık, pulmoner hiler lenf bezi, bitişik organ tutulumu, sistemik semptom	İyi prognoz: risk faktörü yok Kötü prognoz:risk faktörlerinin varlığı
DFCI Amerika	Bulky hastalık	İyi prognoz: herhangi bir kitle>10 cm, Kötü prognoz: mediastinal kitle>1/3 toraks çapı

GHSG: Alman Hodgkin çalışma grubu, EORTC: Kanser tedavi ve araştırma organizasyonu, GELA: Fransa lenfoma çalışma grubu, ECOG: Doğu birleşik onkoloji grubu, NCRI: Ulusal kanser araştırma enstitüsü, NTI: Ulusal tümör enstitüsü, DFCI: Dana Faber kanser enstitüsü

3.6.2. Tedavi

HL'de ilk tanı aşamasında kemoterapiye çok iyi yanıtı olmasından dolayı toksisitesi fazla olmayan Dakarbazin, Bleomisin, Vinblastin ve Doksorubisinden oluşan ABVD kemoterapi protokolü uygulanır. Tedavi süresi ve şeklinin belirlenmesinde erken evre HL'de genelde ara değerlendirme için iki kür kemoterapi (KT) sonrasında interim (ara) PET yapılırken ileri evre

hastalarda IPS skoru kullanılmaktadır (35). Erken evre iyi prognostik grupta 2-4 kür ABVD ve radyoterapi (RT) önerilirken erken evre kötü prognostik grupta ise 4-6 kür ABVD ve RT önerilmektedir (36).

İleri evre hastalıkta ise 6-8 kür ABVD ve varsa bulky (>10cm kitle) hastalığa yönelik RT önerilir. HL hastalarının yaklaşık %5-10 kadarı başlangıç tedavisine dirençliyen %10-30 hastada iyileşme sonrası nüks gelişmektedir. Bu hastalarda ise standart tedavi otolog kök hücre nakli (OKHN) ve yüksek doz KT şeklindedir (37).

NLPHL'de ise evre 1 ve 2 olgularda sadece tutulan bölgeye yönelik RT yapılırken evre 3 ve 4 olgular ise klasik HL alt tipleri gibi tedavi edilir (36). Ayrıca NLPHL'de tümöral hücrelerin CD-20 üretimi sebebiyle anti CD-20 monoklonal antikor olan Rituximab'ın etkili ve konvansiyonel tedavilere göre daha az yan etkiye neden olacağı düşünülmektedir (38).

HL hastalarında tedavi bitiminde ilk yanıt değerlendirme kriterleri 1989 tarihli Cotswolds toplantısında üçe ayrılmıştır (30).

- Tam yanıt: Hastanın klinik, radyolojik veya diğer değerlendirme yöntemlerinde hiçbir bulgusunun olmaması
- Parsiyel yanıt: Ölçülebilen tüm lezyonlarda %50'den fazla küçülme olması veya hastanın B semptomlarının gerilemesi
- Progresif hastalık: Ölçülebilen lezyonlarda %25'ten fazla büyüme olması veya yeni oluşan lezyon ile B semptomlarında artış olması

Günümüzde ise gerek klinik çalışmalarda, gerekse tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan 2015 yılında tanımlanan Lugano kriterleri aşağıdaki tabloda belirtildiği gibidir (25) (Tablo 3.4).

Tablo 3.4 Lugano Yanıt Değerlendirme Kriterleri

	PET/BT	BT
Tam Yanıt	Rezidüel kitle olsun ya da olmasın Deauville 1-3 olması (normalizasyon); kemik iliğinde tutulumun olmaması.	Tüm hedef nodların/kitlelerin uzun çapının < 15 mm olması; ekstralenfatik alanlarda hastalık olmaması.
Kısmi Yanıt	Deauville 4-5 olup FDG tutulumunun azalmış olması, tedavi sonunda bakıldığında rezidüel hastalık anlamına gelebilir; kemik iliğinde normalden fazla ama önceki değerlendirmeye göre az tutulum olması.	6 lezyona kadar ölçülebilir nodların çaplarının toplamının %50'den fazla azalması, BT'de ölçülemeyecek durumdaysa 5 x 5 mm olarak, görülüyorsa 0 x 0 mm olarak değerlendirilir. Dalak için %50'den fazla küçülme olması.
Stabil Hastalık	SPS 4-5 olup FDG tutulumunda belirgin fark olmaması.	6 lezyona kadar ölçülebilir nodların çaplarının toplamının %50'den az küçülmesi. Progresyon kriterlerinin olmaması.
Progresif Hastalık	SPS 4-5 olup FDG tutulumunda artış olması. Önceki incelemelere göre yeni FDG tutan alan olması	Nodların uzun çapının 3 1.5 cm olarak anormal bulunması ile birlikte; £ 2 cm olanlar için 0,5 cm, > 2 cm olanlar için 1 cm ya da 3 %50 büyüme olması. Dalak için daha önce splenomegali varsa splenomegali sınırına gelecek şekilde 3 %50 büyüme olması ya da splenomegali yoksa splenomegali oluşması. Yeni gelişen lezyon oluşumu ya da kaybolan lezyonun tekrar görülmesi. Yeni gelişen kemik iliği tutulumu.

3.6.3. Takip

Görüntüleme yöntemleri ile remisyon sağlandığından emin olunduktan sonra rutin takiplerin; İlk iki yıl için üç ayda bir, sonraki üç yıl için altı ayda bir, beş yıl tamamlandıktan sonra ise yılda bir takip önerilmekte olup her takipte detaylı fizik muayene ve öykü alınması ile hemogram, sedimentasyon ve kan biyokimyası bakılması önerilir (39).

BT ve PET/BT rutin izlemde önerilmez. Boyuna RT alan olgularda ise tiroid fonksiyon testlerinin takibi önerilir (34).

NON HODGKİN LENFOMA

4.1. Epidemiyoloji

Non Hodgkin Lenfoma (NHL), klinik ve biyolojik özellikleri bakımından heterojen bir grup hastalığı kapsamakta olup B lenfosit, T lenfosit ve Doğal öldürücü (Natural Killer, NK) hücrelerden kaynaklanmaktadır. NHL, ABD’de yeni kanser tanılarının %4,2’sini oluşturmaktadır. İnsidansı zaman içerisinde artış göstermekte olup bu artış daha çok beyazlarda, erkeklerde, yaşlılarda ve ektranodal bölgelerde olmaktadır (40).

NHL gelişmiş ülkelerde çok sık olup insidansı ABD’de 100 bin kişide yaklaşık 14’tür. NHL dünya çapında en sık görülen onuncu malignensidir. ABD’de son yıllarda en sık beşinci malignensi haline gelmiştir. En sık görülen alt tiplerini diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ile foliküler lenfoma (FL) oluşturmaktadır (41). İkisinin oranı %55 iken geri kalan tüm alt tiplerin oranı yaklaşık %45 civarındır. 65 yaş üstü yaşlılarda daha sık görülmekte olup Burkitt lenfoma ve mantle hücreli lenfoma hariç genelde erkek predominansı göstermektedir. Tüm lenfomaların yaklaşık %90’ı B hücre kaynaklı olup, geri kalan %10’unu T hücre ve NK hücreli lenfomalar oluşturur. ABD’de tüm lenfomaların %65-70’ini lenf nodu, dalak ve kemik iliği gibi nodal hastalık oluştururken; geri kalanını en sık cilt, gastrointestinal trakt ve santral sinir sistemi tutulumlu ektranodal hastalık oluşturur (40).

Dünyada en sık görülen NHL alt tipi DBBHL iken, NHL alt tiplerinin dağılımı coğrafik bölgeye göre farklılık göstermektedir. T hücreli lenfomalar Asya’da nispeten daha fazla görülürken, foliküler lenfomaya Avrupa’da daha sık rastlanmaktadır (42).

4.2. Etyoloji

Primer immün sistem bozuklukları: Ataksia telenjiyektazia, Wiskott Aldrich sendromu, yaygın değişken immün yetmezlik, şiddetli kombine immün yetmezlik, X’e bağlı lenfoproliferatif hastalık, Hiper IgM sendromu ve otoimmün lenfoproliferatif sendrom gibi immün sistem hastalıkları NHL riskinde artışla çok sık ilişkilidir (41).

HIV/AIDS: NHL riski genel popülasyona göre 60-200 kat artış göstermektedir (41).

Organ transplantasyonu: Böbrek, karaciğer, kalp veya kemik iliği transplantasyonunu takiben güçlü immünsüpresif tedavi ile bağlantılı olarak NHL riskinin oldukça arttığı bildirilmiştir (41).

Virüsler: EBV, HTLV-1, HHV-8 ve Hepatit C gibi virüsleri NHL patogeneğinde rol oynar. EBV, Burkitt lenfoma ile ilişkili olup (özellikle Afrika bölgesinde endemiktir) NK/T hücreli lenfomalarda sporadik olarak görülebilir. HTLV-1, Karayipler’de ve Japonya’da endemik olup özellikle erken çocukluk çağında enfekte olduğunda T hücreli lösemi/lenfoma ile ilişkilidir. HHV-8, neredeyse sadece HIV enfekte immünsüprese kişilerde izlenebilmiş olup özellikle primer efüzyon lenfoma nedenidir. HCV’nin NHL ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Helicobakter Pylori’nin kronik enfeksiyonu ise düşük dereceli MALT lenfoma ile ilişkilendirilmiştir (40).

Sigara, alkol alımı ve obezite NHL’li hastaların sağkalımında olumsuz etkilidir. Uzun süre ve çok sigara içicilerde NHL riskinin arttığını gösteren metaanaliz çalışması mevcuttur. Çiftçilerde pestisit ve böceklerle; matbaacılar, öğretmenler, kuru temizlemeciler, berberler ve marangozlarda ise muhtemel organik solvente maruziyetten dolayı NHL riski artmıştır (43).

Sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), çölyak hastalığı ve sjögren sendromu gibi otoimmün hastalığı olan kişilerde NHL riski artmıştır. Fenitoin, dioksin, fenoksi herbisid, radyoterapi ve kemoterapi gibi çevresel maruziyet ile ilaçlar NHL riskini artırır (44).

Tablo 4.1 Lenfoma Gelişimi İçin Risk Faktörleri (45)

Kalıtsal immün yetmezlik hastalıklar	Kazanılmış immün yetmezlik hastalıklar	Otoimmün ve enflamatuvar bozukluklar	Enfeksiyon Ajanlar	Kimyasal ve İlaçlar
Otoimmün lenfoproliferaif hastalık Ataksi Telenjektazi Chediak Higashi Sendromu Yaygın Değişken İmmünyetmezlik Wiskott-Aldrich Sendromu X’e bağlı lenfoproliferatif hastalık	HIV enfeksiyonu İatrojenik Tümör Nekrozis Faktör Agonistleri	Romatoid Artrit Sistemik Lupus Eritematozus Sjögren sendromu Çölyak Hastalığı Hashimoto Tiroiditi İnflamatuvar barsak hastalıkları	EBV HTLV-1 HHV-8 H.pylori Camp. Jejuni Clamidia psittaci Borrelia Burgdorferi HCV	Herbisid Pestisit Organik çözücüler İyonize radyasyon Kemoterapi Radyasyon tedavisi

4.3. Histopatolojik Sınıflama

İlk olarak 1982 yılında Working Formulation, morfoloji ve klinik davranışa göre lenfomaları sınıflandırır. Daha sonra 1994 yılında REAL sınıflaması immünofenotipik ve genetik özelliklerine göre farklı klinikopatolojik NHL tiplerini tanımladı. Dünya Sağlık Örgütü ise ilk olarak 2001 yılında (9) daha sonra 2008 ve en son 2016 yılında REAL sınıflamasını şu anki güncel sınıflamayı ortaya koymuştur. Bu sınıflamaya göre NHL, B hücreli, T hücreli ve NK hücreli olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır (16,46) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 2016 DSÖ NHL Sınıflaması

Matür B Hücreli Lenfomalar	Matür T/NK hücreli Lenfomalar
-Küçük Lenfositik Lenfoma -Splenic Marjinal Zon Lenfoma -Splenic Kırmızı Pulpa Diffüz Küçük B Hücreli Lenfoması -Lenfoplazmositik Lenfoma -MALT Lenfoma -Nodal Marjinal Zon Lenfoma -Foliküler Lenfoma -IRF4 Rearanjmanı ile Büyük B Hücreli Lenfoma -Primer Kutanöz Follikül Merkezi Lenfoma -Mantle Hücreli Lenfoma -Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma -T Hücre/Histiositten Zengin Büyük B Hücreli Lenfoma -SSS'nin Primer DBBHL -Primer Kutanöz DBBHL -EBV (+) DBBHL -Kronik Enflamasyon ilişkili DBBHL -Lenfomatooid Granulomatozis -Primer Mediastinal B Hücreli Lenfoma -İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma -ALK (+) Büyük B Hücreli Lenfoma -Plazmablastik lenfoma -Primer Efüzyon lenfoması -Burkitt Lenfoma -Yüksek dereceli B hücreli lenfoma	-Periferik T hücreli lenfoma -Ekstranodal T/NK hücreli lenfoma -Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma -Monomorfik Epiteliotropik İntestinal T hücreli lenfoma -Hepatosplenik T hücreli lenfoma -Subkutanöz Pannikülit benzeri T hücreli lenfoma -Mikozis Fungoides -Sezary sendromu -Primer Kutanöz T hücreli lenfoma -Anjiyoimmünoblastik lenfoma -Foliküler T hücreli lenfoma -Anaplastik T hücreli lenfoma (ALK-/+) -Meme implantı ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma

NHL'ler B ve T lenfosit ile nadiren de NK hücrelerinden kaynaklanan HL'e göre daha çok ektranodal yayılım gösteren heterojen bir hastalık grubudur (47). Yaklaşık % 85'i B hücre kökenli olup geriye kalan % 15'i T ve NK hücrelerinden meydana gelir. Bu tümörler, farklılaşma seviyesi, orijin aldığı hücrenin proliferasyon hızı ve histolojik büyüme paterni ile karakterize edilir (48).

NHL klinik davranışlarına göre indolent (yavaş seyirli) ve agresif/çok agresif seyirli olmak üzere iki gruba ayrılarak takip edilmektedir (49).

İndolent (yavaş seyirli) NHL;

- 1-Foliküler lenfoma
- 2-Lenfoplazmositik lenfoma
- 3-Marjinal zon lenfoma

4-Splenik marjinal zon lenfoma

5-Primer kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma

Agresif / çok agresif seyirli NHL;

1-Diffüz büyük B hücreli lenfoma

2-Mediastinel büyük B hücreli lenfoma

3-Anaplastik lenfoma

4-Ektranodal NK/T hücreli lenfoma

5-Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma

6-Periferik T hücreli lenfoma

7-Enteropatik tip T hücreli lenfoma

8-Burkitt lenfoma

9-Lenfoblastik lenfoma

10-Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma

11-Mantle lenfoma

12-Polimorfik postransplantasyon lenfoproliferatif hastalık 13-Primer efüzyon lenfoması

14-Plasmablastik lenfoma

15-Foliküler büyük hücreli lenfoma

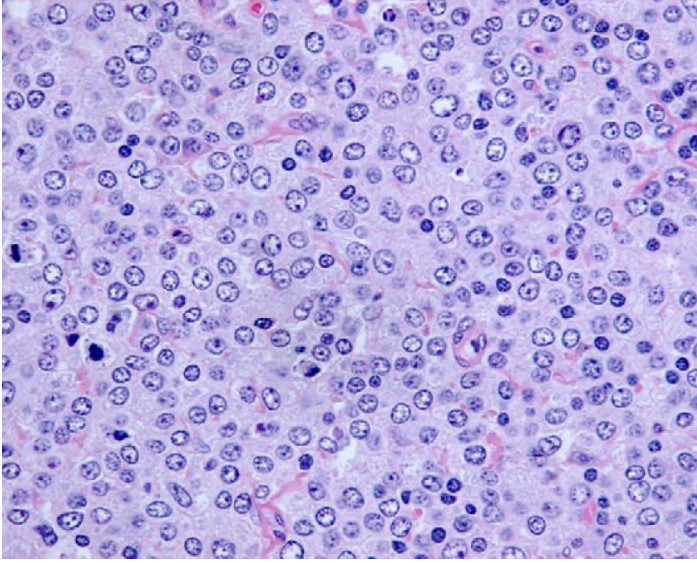
İndolent lenfomalar ileri yaşta daha sık olup çoğalma hızları yavaş ancak diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşüm ihtimalleri daha yüksektir. Buna karşın agresif lenfomalar hızlı çoğalma göstermeleriyle birlikte tedavisiz kaldıklarında prognozları kısa olup her yaşta görülebilir (9). Aşağıda sık görülen bazı NHL tipleri özetlenmiştir.

4.3.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Diffüz büyük B hücreli Lenfoma (DBBHL), NHL’li hastaların %30-40’ı iken, dünya genelinde ve ABD’de en sık görülen NHL alt tipi olup insidansı %6,3’dür. Hafif erkek baskınlığı göstermekte ve daha çok yaşlı hastalarda -ortalama olarak 7.dekad- görülmekle birlikte genç erişkin ve nadiren de çocuklarda ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunda etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte immünsüpresyon, ultraviyole ışınları, pestisit ve saç boyaları potansiyel risk artıran durumlardır (50).

İndolent bir lenfomadan Richter transformasyonu ile ya da doğrudan DBBHL histolojisi ile karşımıza çıkabilir (51).

Hastalar sıklıkla, hızlı büyüyen nodal ya da ektranodal tutulumlu tümöral kitleyle başvururlar. Hastaların üçte biri B semptomları, yaklaşık %40'ı ektranodal tutulum göstermekte olup bu hastalarda neredeyse her organ tutulabilmekte ancak en sık gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu görülmektedir. Lenfoma hücreleri morfolojik olarak diffüz paternde büyük ve dağınık yerleşmiştir (52) (Şekil 4.1). DBBHL vakalarının yaklaşık %10'u yüksek proliferasyon oranıyla ilişkili 'starry sky' yani 'yıldızlı gökyüzü' paterni göstermektedir. DBBHL'de sitolojik bulgular çok çeşitli olup sentroblastik (%80), immünoblastik (%8-10) ve anaplastik (%3) varyantları en sık görülen tipleridir (52).



Şekil 4.1: Tipik DBBHL hücresi.

4.3.2. Foliküler Lenfoma

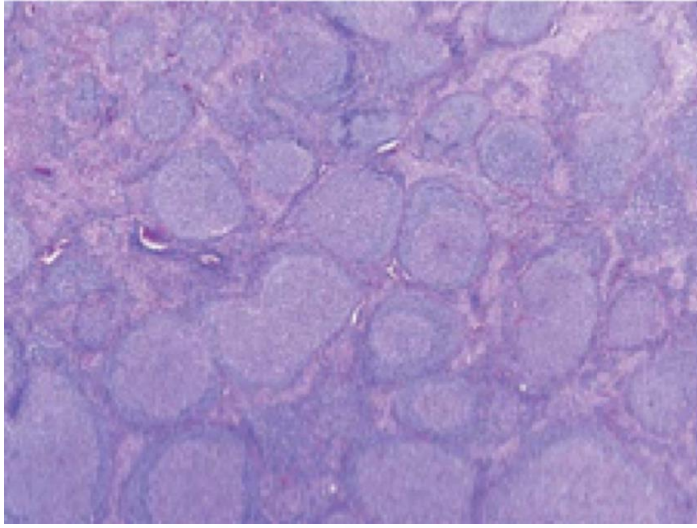
Foliküler lenfoma (FL) ikinci en sık NHL tipi olup indolent lenfomaların en sık görülen tipidir. İnsidansı yaşla artmakla birlikte ortalama görülme yaşı 60-70 arasındadır. ABD'de her yıl yaklaşık 13-15 bin yeni vaka bu hastalığa yakalanmaktadır (53).

FL hastalarının çoğunluğu ileri evrede başvuru yaparken evre I-II hastalarının oranı % 26-33 arasındadır. DBBHL'e histolojik transformasyon oranı yılda %3 ve FL hastalarının yaklaşık %30-40 kadarında görülürken diğer yandan yaklaşık %20 hastada tedavisiz spontan regresyon görülmektedir (54).

Kadınlarda hafifçe predominansi göstermekle birlikte hastalar asemptomatik servikal, aksiller, femoral ve inguinal LAP ile hastaneye başvururlar. Tedavi seçenekleri 'bekle ve gör' seçeneğinden hematopoetik kök hücreye kadar değişken bir aralığa sahiptir (55).

Tümör hücreleri histolojik olarak küçük sentrosit ve büyük sentroblastları içeren sınırları net olmayan foliküllerden oluşur (54) (Şekil 4.2).

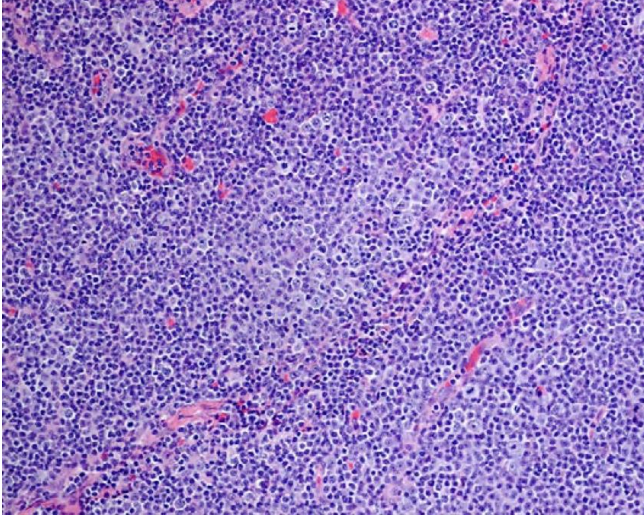
DSÖ 2016 sınıflamasında foliküler lenfomanın üç varyantı tanımlanmıştır. 1-Duodenal tip FL 2-Testiküler FL ve 3-Diffüz FL varyant şeklindedir. Genç erkeklerde, özellikle baş ve boyun bölgesinde lokalize hastalıkla seyreden pediatrik tip FL mevcuttur. Bu hastalık tipik morfolojisi olan yıldızlı gökyüzü manzaralı geniş ekspansil ve serpinjinöz foliküllerden oluşur (56).



Şekil 4.2: Foliküler lenfomanın histolojik görünümü.

4.3.3. Küçük Lenfositik Lenfoma ve Kronik Lenfositik Lösemi

Küçük lenfositik lenfoma (SLL) / kronik lenfositik lösemi (KLL) yeni tanı NHL hastalarının yaklaşık %7 kadarını oluşturur (57). Hafifçe erkek predominansı gösteren bu hastalık daha çok yaşlılarda görülmekte olup ortalama görülme yaşı 71'dir. ABD'de 2016 yılında yaklaşık 19 bin yeni vaka tanımlanmış olup bu hastalıkta beş yıllık sağkalım % 83 civarındır. KLL, sıklıkla rutin kan tahlilinde (periferik kanda $5 \times 10^9/L$ 'den fazla lenfositoz görülmesi) insidental olarak bulunurken; SLL, LAP ile kendini gösterir (58). Geçmişte iki farklı antite gibi düşülen bu hastalıkların aslında iki farklı klinik manifestasyon olduğu anlaşıldı. NHL'nin bu tipi ABD'de özellikle yaşlı hastalarda -ortalama 72 yaş- görülmekte olup hastaların dörtte birinin başvuru nedeni rutin kan tahlilinde asemptomatik lenfositoz iken bir başka sık başvuru nedeni de ağrısız LAP ve hepatosplenomegali (HSM)'dir (47). Histopatolojik olarak karakteristik özelliği çoğalma ve büyüme merkezlerindeki küçük alanlarda prolenfosit ve paraimmünoblastların yoğunluğudur (59) (Şekil 4.3).



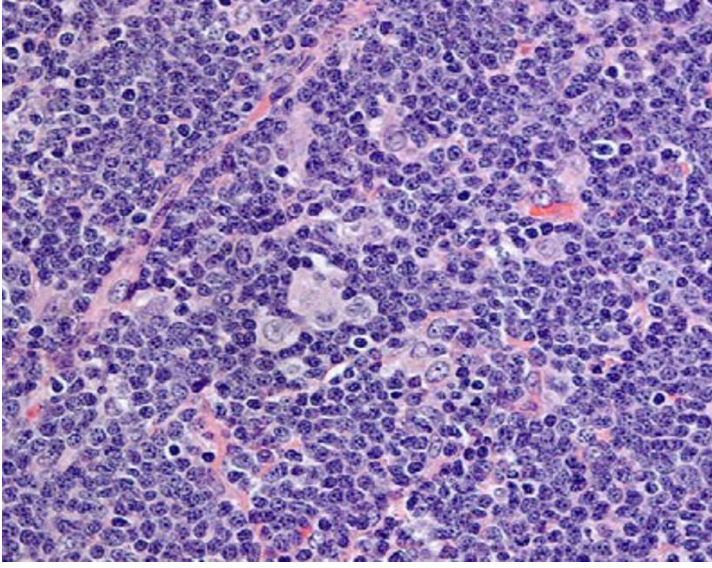
Şekil 4.3: Küçük B hücrelerinin diffüz infiltrasyonu ile karakterize küçük lenfositik lenfoma.

4.3.4. Mantle Hücreli Lenfoma

Mantle hücreli lenfoma (MHL), NHL'lilerin nadir ve agresif bir formu olup yaklaşık %6 – 8 kadarını oluşturmaktadır. Hastalarda t (11;14) (q13;q32) mutasyonuna sekonder siklin (Cyclin) D1 aşırı ekspresyonu ile karakterizedir (60). Ortalama görülme yaşı 68'dir (61). MHL olguları tipik olarak çok sayıda 2–5 cm çapında LAP ile başvurmaktadır. Olguların yarıya yakınında konstitüsyonel semptomlar görülmüş olup, bunlardan da en sık görülen kilo kaybıdır, gece terlemesi ise daha azdır. Splenomegali, gastrointestinal sistem ve kemik iliği tutulumu oldukça sık görülür (62).

Histolojik olarak nükleusda düzensiz konturlu küçük boyutlu lenfositlerden oluşan monomorfik popülasyondan oluşur (59) (Şekil 4.4).

DSÖ son sınıflamasında MHL için SOX11 antikoru denilen yeni bir immünohistokimyasal marker tarifledi. Bu markerın sensitivite ve spesifitesi değişmekle birlikte vakaların %90'dan fazlasında bulunmaktadır. SOX11 ekspresyonu MHL'nin nadir bir tipi olan siklin D1 negatif MHL'de önem arz etmektedir (56).



Şekil 4.4: Mantle hücreli lenfoma.

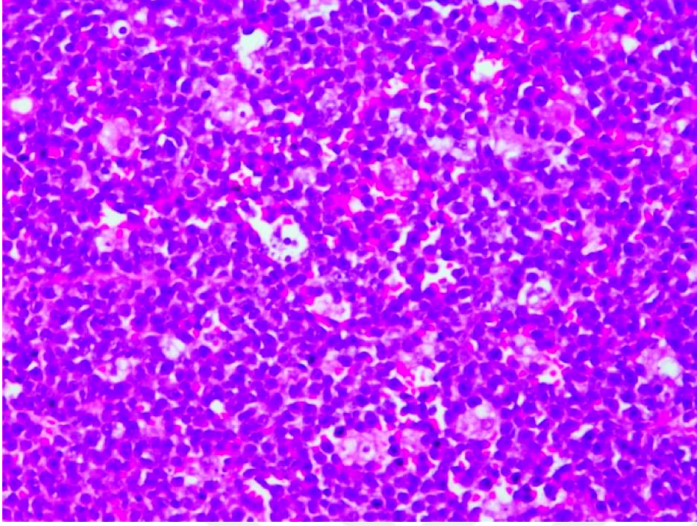
4.3.5. Mucosa- Associated Lymphoid Tissue (MALT) lenfoma

Mucosa- Associated Lymphoid Tissue (MALT) lenfoma en sık görülen üçüncü NHL tipi olup GİS, akciğer, tükürük bezleri ve karaciğer gibi mukozal ile orbita ve cilt gibi non mukozal dokularda görülebilir (63). En sık tutulan organ mide'dir. Helikobakter pilori enfeksiyonu gastrik MALT lenfoma patogeneğinde rol oynamakta olup bu bakterinin eradikasyonu ile hastaların çoğunda remisyona ulaşmakla birlikte %30 - 40 hasta antibiyotik tedavisine cevap vermez (47).

4.3.6. Burkitt Lenfoma

İlk olarak 1964 yılında Denis Burkitt tarafından Afrika'lı çocuklarda tanımlanmış olup nadir görülen yüksek agresif B hücreli lenfoma tipidir. Burkitt lenfoma (BL) yaş dağılımı bimodal olup 0 - 15 yaş ile 60 yaş üzeridir (64). Erişkinlerde NHL'nin %1 - 5'ini oluştururken üç tipi mevcuttur. Endemik tip Ekvatoryal Afrika'da 4 - 7 yaş arası çocuklarda görülürken, sporadik tip tüm dünyada çocukları ve ergenleri, immün yetmezlikle ilişkili tip ise HIV enfekte hastaları etkiler. Endemik tip çeneyi tutarken, sporadik tip ileoçekal bölgeyi, immün yetmezlikle ilişkili tip ise ileum, çekum, lenf nodu ve kemik iliği tutulumunu gösterir. Santral sinir sistemi tüm tiplerde görülebilirken leptomeningeal tutulum parankimal tutuluma göre daha sık görülür (65).

Histolojik olarak bazofilik sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu orta boyutlu atipik lenfatik hücreler ile çok sayıda mitoz ve apoptotik hücre içeren ‘yıldızlı gökyüzü’ görünümü oluşturur (66) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Yıldızlı gökyüzü paternine sahip Burkitt lenfoma görünümü.

4.4. Klinik Özellikler

NHL sıklıkla ağrısız, büyümüş servikal, aksillar ve inguinal LAP ile kendini gösterir. B semptomları (ateş, terleme ve kilo kaybı) hastaların yaklaşık %40 kadarında görülmekle birlikte daha çok ileri evre hastalarda gözlenen ve kötü prognozu gösteren bulgulardır. Kemik iliği tutulumu ise NHL'li hastaların yaklaşık %30 – 50 kadarında görülür ve agresif olan tiplerde görülme oranı yükselir (67).

Ekstranodal tutulum, NHL hastalarının yaklaşık %50 kadarında görülürken, %10-35 oranında primer ekstranodal hastalık olarak başlamaktadır (68).

Gastrointestinal sistemi tutan lenfomalar, ekstranodal lenfomaların %30 - 40 kadarında görülür. Bu hastalarda karın ağrısı, bulantı, kusma, obstrüksiyon ve perforasyon bulguları görülebilir (69).

Deri tutulumu, GİS'den sonra ikinci sıklıkta ekstranodal tutulum gösteren doku olup genellikle T/NK hücreli NHL olgularında görülmektedir. Bu tutulumun tipik örneği Mikozis Fungoides (MF) olup deri lenfomalarının %20 kadarını oluşturur. Primer Beyin lenfoması, beyin tümörlerinin yaklaşık %3 kadarını oluşturup AIDS'li hastalarda daha sık gözlenir ve sıklıkla Burkitt lenfoma ve DBBHL histolojisi göstermektedir (70).

Testis tutulumu, ektranodal tutulumlu NHL'lerin %1-2'sinde görülmekte olup 60 yaş üzeri erkeklerin en sık testis malignitesidir (71).

Pulmoner tutulum ise en sık MALT lenfomada görülmektedir. Mediastinal kitle basısı sonucunda vena kava superior sendromu en sık T hücreli lenfoblastik lenfoma veya DBBHL'de görülür (72).

Karaciğer ve dalak tutulumu sonucu HSM, özellikle düşük dereceli Non-Hodgkin lenfomalarda daha sık görülür (73).

4.5. Tanı ve Evreleme

4.5.1. Tanı

NHL tanısı yeterli miktarda biyopsi materyalinin deneyimli bir hematopatolog tarafından değerlendirilmesi sonucu konur. Klinik pratikte core biyopsi pratik olduğundan ilk tercih olsa da yapılması gereken yeterli materyalin sağlandığı eksizyonel biyopsidir (74). Core biyopsi sadece kolay ulaşılabilir ve acil tedavi gerektiren durumlarda kullanılabilir. Retroperitoneal ya da intraabdominal gibi kolay ulaşımın olmadığı durumlarda laparoskopi tanıya yardımcı yöntem olarak seçilebilir (75). İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya efüzyonun sitolojik incelenmesi gibi yöntemler tercih edilmemelidir. İmmünohistokimyasal ve genetik çalışmaları mümkün kılmak için yeteri kadar doku materyali şarttır (74). İmmünohistokimyasal çalışmalar, tedavi seçimini etkilediğinden NHL'nin çeşitli alt tiplerini belirlemek ve prognozu tayin etmek için gereklidir. Ki 67 ise proliferasyon markeri olup NHL'nin histolojik derecelenmesinde sağkalımı tahmin etmede değerli bir parametredir (75). Kesin tanı konulduktan sonra detaylı öykü ve fizik muayene, kemik iliği ve diğer organların değerlendirilmesi ile laktat dehidrogenaz (LDH) bakılmalıdır. Ardından BT veya FDG PET görüntüleme veya ikisinin kombinasyonu olan FDG PET/BT ile hastalığın yaygınlığını Lugano evrelemesiyle saptadıktan sonra uygun tedavi planı yapılır (74). HL ve agresif NHL evrelemesinde PET/BT standart yöntem olup yavaş seyirli lenfomalarda tanısal değeri düşük olduğundan kontrastlı BT tercih edilmektedir (76). FDG PET/BT, kemik iliği tutulumunun belirlenmesinde DBBHL dahil bazı NHL alt tiplerinde kemik iliği biyopsisi kadar duyarlılık göstermekle birlikte kemik iliği biyopsisi Foliküler lenfoma gibi indolent lenfoma tiplerinde daha değerlidir (74). Güncel pratikte uzun aksı 1.5 cm'yi aşan lenf nodları hastalık tarafından tutulmuş olarak değerlendirilir. Dalak tutulumu, genellikle palpabl, büyümüş dalak veya görüntülemelerde dalakta fokal defektlerin görülmesiyle ortaya konur. Karaciğer tutulumu ise biyopsiyle ya da görüntülemelerde multipl defektlerin varlığıyla anlaşılır (77).

4.5.2. Evreleme

Ann Arbor evreleme sistemi ilk olarak 1971 yılında Hodgkin lenfoma için geliştirilmiş olup bu evreleme sisteminde dalak, karaciğer, kemik iliği ve derin intraabdominal lenf nodları; multipl biyopsiler, kemik iliği biyopsisi ve laparotomiyle değerlendirilmektedir. İnvazif prosedürler patolojik evrelemeyi ortaya koyarken, radyolojik görüntülemeler ve fizik muayene bulguları klinik evrelemeyi belirlemektedir (78). Bu evreleme sistemi, bir takım eksikliklerine rağmen NHL’de de anatomik evrelemenin temelini oluşturmaktadır (77). Evre 1, tek bir lenf nodu bölgesini veya tek bir ekstralenfatik organ tutulumunu; evre 2, diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumunu veya diyaframın aynı tarafında bir veya daha fazla lenf nodu bölgesiyle birlikte lokalize ekstralenfatik tutulumu; evre 3, diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu; evre 4 ise lenf nodu büyümesinden bağımsız diffüz veya dissemine ekstralenfatik tutulumu göstermektedir. Evre 1 ve 2 hastalar erken evre sayılırken evre 3 ve 4 olan hastalar ileri evre kabul edilir (75). BT’nin kullanılmaya başlanması ve kombine (kemoterapi ve radyoterapi) tedavi yöntemlerinin geliştirilmesiyle birlikte 1989 yılında Cotswold modifikasyonu ile BT evrelemede rutin kullanıma alınmış, laparotomi ise sadece tedavi seçeneği değişebilecek hastalarla sınırlı bırakılmıştır. Ardından Lugano sınıflaması, lenfoma evrelemesinde rutin tarama olarak FDG PET/BT görüntülemesini önermiştir (78).

4.6. Prognoz ve Tedavi

4.6.1. Prognoz

Prognoz açısından önemli faktörler, modifiye Ann Arbor evreleme sistemine göre hastalığın evresi, serum beta-2 mikroglobulin, albümin ve LDH düzeyleri, tutulan lenf nodlarının / kitlelerin / dalağın boyutları, kemik iliği tutulumunun derecesi, yaş ve performans durumu gibi hastaya ait faktörler yer almaktadır (79).

Uluslararası Prognostik İndeks (International Prognostic Index, IPI) başlangıçta agresif lenfomalar için geliştirilmiş olsa da indolent lenfoma, kök hücre nakli yapılan DBBHL, mantle hücreli ve T hücreli lenfomaların prognozlarını tahmin etmede yararlıdır. 60 yaş altı ve üstü hastalarda farklı sonuçlar verdiğinden 60 yaş altı hastalarda yaşa göre düzeltilmiş formu kullanılır (3,80) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Uluslararası Prognostik İndeks (80)

Risk Faktörleri	0 puan	1 Puan
Yaş	≤60	>60
Ann Arbor Evre	I veya II	III veya IV
Serum LDH düzeyi	Normal	Normalin üstünde
Tutulan ektranodal bölge sayısı	≤1	>1
ECOG performans durumu	0-1	2 ve üstü
Risk kategorisi	Risk faktörü sayısı	DBBHL’de 4 yıllık sağkalım (%)
Düşük.	0-1	91
Düşük-Orta	2	81
Orta-Yüksek	3	65
Yüksek	4-5	59

Foliküler lenfoma için prognozun değerlendirilmesinde Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) ve FLIPI2 yaygın olarak kullanılmakta olup hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak ayırmaktadır. FLIPI genel sağkalımla ilişkiliyken FLIPI2 daha çok progresyonsuz sağkalımla ilişkilidir (39,53) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Foliküler Lenfoma için Uluslararası Prognostik İndeks

Foliküler Lenfoma için Uluslararası Prognostik İndeks		
Risk Faktörleri	FLIPI 1	FLIPI 2
Lenf Nodu Bölge Sayısı	>4 lenf nodu bölgesi	En geniş lenf nodunun uzun çapı >6 cm
Yaş	>60	>60
Serum Markerı	LDH yüksekliği	Beta 2 mikroglobulin yüksekliği
Evre	İleri (Evre 3 ve 4)	Kemik iliği tutulumu
Hemoglobin	<12 g/dl	<12 g/dl
Risk Kategorisi		
Düşük	0-1	
Orta	2	
Yüksek	3-5	

Benzer şekilde mantle hücreli lenfoma için Mantle hücreli lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index, MIPI) kullanılmakta olup hastalar düşük, orta ve yüksek risk diye 3'e ayrılmaktadır. MIPI skoruna Ki-67 eklenerek biyolojik MIPI elde edilir. Genelde Ki-67 > %30 ise hasta prognostik olarak yüksek riskli kategoridedir (10,61) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Mantle Hücreli Lenfoma için Uluslararası Prognostik İndeks

Puan	Yaş (yıl)	ECOG skoru	LDH	Lökosit
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	0-1	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.0-1.49	10.000-14.999
3	≥70	2-4	≥1.5	≥15.000

Risk Kategorisi

Risk grubu	MIPI skoru
Düşük	0-3
Orta	4-5
Yüksek	>5-11

4.6.2. Tedavi

NHL heterojen bir hastalık grubu olduğundan tek tip tedavisi yoktur. Tedavi hastanın fizyolojik durumu, tümörün histolojik tipi ve evresi ile prognostik faktörler göz önüne alınarak yapılır (81).

NHL tedavisinde genellikle radyoterapi, tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi, immünoterapi veya radyoimmünkonjugat gibi ajanlar kullanılır. NHL sistemik hastalık olduğundan cerrahi olarak rezeksiyon tedavisi ise sadece seçilmiş bazı hastalarda kullanılır. Örneğin testiküler lenfomada orşiektominin başlangıç tedavisinde uygulanması gibi. Radyoterapi, lokalize hastalıkta ve semptomların palyatif tedavisinde kullanılır. Ancak kemoterapi çok önemli tedavi modalitesi olup özellikle agresif lenfomalarda kullanılır. İndolent lenfomalarda ise immünoterapinin yanısıra radyoimmünokonjugat tedavisi standart hale gelmiş olup sıkça kullanılmaktadır (80).

Lenfomalı hastalar Modifiye Ann Arbor evrelemesine göre lokalize ve ileri evre olarak sınıflandıktan sonra tedavi planı bu evrelemeye göre yapılır (82) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Lokalize ve İleri evre tanımı.

Lokalize (sınırlı) evre	İleri Evre
Ann Arbor I, II ve Bulk < 10 cm ve B semptomlarının olmayışı	Ann Arbor III, IV veya Bulk > 10 cm veya B semptomlarının varlığı

İndolent (yavaş seyirli) lenfomalı hastaların çoğunda B semptomlarının bulunmaması, hastalığın fazla agresif seyretmemesi, çoğu olgunun ileri yaşta olması ve birlikte başka kronik hastalıkların bulunabilmesi, küratif tedavi şansının düşük olması, “izle ve bekle” (watch and wait) kavramının oluşmasına neden olmuş ve bu hastalarda bazı özel endikasyonlar olmadıkça tedavisiz beklemenin uygun olacağı düşüncesi öne sürülmüştür. Olguların %50’si tedavisiz olarak 1-3 yıl kadar izlenebilmekte, %30 olguda ise hastalık spontan olarak gerileyebilmektedir. İndolent lenfomalar, ilk tanıdan sonraki 10 yıl içinde %40-50 oranında histolojik olarak daha agresif formlara dönüşebilmekte olup bu transformasyon sonrası sağkalım belirgin derecede azalmaktadır (79).

İndolent lenfomalı hastaların %90’dan fazlası ileri evrede başvurmaktadır. Bazı indolent lenfomalar spesifik tedavi gerektirir. Örneğin splenik marjinal zon lenfomalı hastalarda splenektomi, Helikobacter Pylori pozitif mide MALT lenfomalı hastalarda tedaviye antibiyotik ve H2 blokerleri eklenmesi gerekmektedir. Agresif lenfomalarda ise (mantle hücreli hariç) indolent lenfomaların aksine tedavi ile kür sağlanabilir. Lokalize hastalığı olan hastalarda kısa süreli kemoterapi ve radyoterapi kullanılırken ileri evre hastalarda ise sadece uzun süreli kemoterapi tedavisi uygulanır. Bu tedavi yöntemiyle lokalize lenfomaların %75’i ile agresif histolojiye sahip ileri evre hastaların %60’ı kür olabilmektedir. İleri evre hastalığı olanlarda, tedavi olasılığı prognostik faktörlerin varlığı ile bağlantılıdır. CD20 ekspresyonu yapan agresif lenfomaların tedavisine Rituximab eklenir (82).

Semptomu, kitlesi (bulky) veya ilerlemiş hastalığı olan indolent lenfomalı hastalarda tam remisyonun sağlanması için tedavi seçenekleri arasında günlük oral klorambusil, intravenöz

CVP (siklofosfamid, vinkristin, prednizon) ve eş zamanlı veya idame tedavisi olarak R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, hidroksidaunomisin, vinkristin, prednizon) yer alır (80).

Agresif lenfomalarda ise indolent lenfomaların aksine kür sağlanabilmesine karşın hastada remisyon görülmezse survisi kısadır. Bu hastalarda CHOP kemoterapi protokolü (siklofosfamid, hidroksidaunomisin, vinkristin, prednizon) tedavinin temelini oluşturur .

Agresif B hücreli lenfomalarda Rituksimab büyük oranda CHOP kemoterapi protokolünün yanına eklenmektedir. Yüksek riskli olarak değerlendirilen T hücreli lenfomalarda ise CHOP kemoterapi protokolüne Etoposid eklenebilmektedir (80).

Nüks ve birincil tedaviye dirençli lenfomalarda kurtarma kemoterapisini takiben otolog kök hücre nakli (OKHN) ile tedavi edilebilir (83).

RADIOMICS ve GÖRÜNTÜ DOKUSU (TEXTURE) ANALİZİ

‘Radiomics’, radyolojik görüntülerden kantitatif parametrik değerler çıkarılarak, görüntüleri çok boyutlu ve veri taramaya uygun hale getiren ve tanıya yardımcı süreçlere potansiyel öncülük eden; görece yeni bir metoddur (84). Radiomics uygulamalarının ortaya konmasındaki ana fikir, elde edilen radyolojik görüntülerde insan gözünün ayırt edebileceğinden daha fazla bilginin bulunması ve fazla detay barındıran bu gizli görüntü bilgisine ait kantitatif doku özellik parametrelerinin bilgisayar destekli ileri tekniklerle ortaya konabilmesi için ‘hidden information’ yani ‘saklı bilgi’yi ortaya çıkarmaktır (85). Görüntü dokusu (texture) analizi doku görüntüsünün kantitatif değerlendirilmesinde kullanılan istatistiksel bir yöntemdir ve birçok farklı alanda başarıyla kullanılmaktadır (86). ‘Radiomics’ algoritması, temel olarak birbirini takip eden görüntü elde edilmesi, ilgilenilen alanın belirlenmesi, preprocess işlemleri, parametrelerin çıkarılması ve parametrelerin değerlendirilmesi gibi basamaklardan oluşur (87). ‘Radiomics’ parametre toplama yöntemleri ve değişkenleri genel olarak 3 ana kategoriye ayrılabilir. Bunlar: 1. İstatistiksel görüntü dokusu (texture) parametreleri, 2. Morfolojik parametreler, 3. Filtrasyon parametreleri’dir (84).

5.1. Görüntü Dokusu (Texture) Analizi Algoritmasının Ana Basamaklar

Görüntü elde edilmesi doku analizi basamaklarının ilkidir. Elde edilmiş radyolojik görüntülerdeki sinyal gürültü oranının değişkenliği, doku analizi sonuçlarını önemli miktarda etkilemekte olup değerlendirilecek hasta görüntülerinin benzer protokoller ve kesit kalınlıklarıyla elde edilmiş olması önemlidir. ROI’nin belirlenmesinde otomatik ve yarı-otomatik yöntemler bulunmakla birlikte halen altın standart olanı radyologlar tarafından segmentasyonun manuel olarak yapılmasıdır. En sık kullanılan otomatik segmentasyon yöntemlerinden ikisi “positioning squares or circles” ve “bounding box”tır (87).

Preprocessing işlemleri ise görüntü protokol farklılıklarından doğabilecek sorunları azaltmak için kullanılan yöntemler olup özellikle çok merkezli çalışmalarda preprocessing işlemlerine gereksinim duyulmaktadır. En çok kullanılanlar, ‘Interpolation’, ‘normalization’, ‘inhomogeneity correction’, ‘quantization of gray-levels’ gibi yöntemlerdir. Doku

parametrelerinin çıkarılması doku analizi algoritmasının ana basamağı olup en spesifik basamaktır. Daha önce belirlenen segmentasyon alanından parametreler bilgisayar destekli yazılımlarla çıkartılarak geniş bir radiomics parametresi havuzu oluşturulur. Sonraki aşama çıkan bu çok sayıdaki kantitatif parametreden hangilerinin kullanılacağını belirlenmesidir. Uygun parametreler belirlendikten sonra elde edilen veriler radyolojik tanı ve sınıflamada kullanılır (88).

5.2. İstatistiksel görüntü dokusu parametreleri

İstatistiksel görüntü doku analizi, görüntü içerisindeki gri seviyelerin, görüntü uzayında dağılımının, olasılıklı veya rastgele özelliklerinin istatistiksel yöntemleri kullanarak ölçülmesidir. İstatistiksel görüntü doku parametreleri de temel olarak iki sınıfa ayrılır. Bunlar, birinci düzey görüntü doku parametreleri ve yüksek düzey görüntü doku parametreleridir (89). Birinci düzey doku parametreleri, belirlenen alana ait piksel intensitesi histogramında gri seviye dağılım sıklığını değerlendirmekle histogram bazlı veriler olup başlıcaları; ortalama intensite, histogram intensite eşik değerleri, ‘entropy’ (düzensizlik, rastgelelik), ‘uniformity’ (benzer şekillilik), ‘kurtosis’ (piksel histogramının yassılığı), standart sapma, ‘skewness’ (çarpıklık, asimetri)’dir (90). Birinci düzey histogram bazlı veriler, piksellerin konumu ve çevre pikseller ile ilişkisi hakkında bilgi içermez (84).

Üst düzey istatistiksel ölçümler, pikselleri değerlendirirken; çevre pikseller ile ilişkisini de inceler. Üst düzey ölçümlerin başlıcaları: Gri seviye eş oluşum matrisi (Gray level co-occurrence matrix, GLCM), ‘gray level run length matrix’ (GLRLM) ve komşu gri ton farklılık matrisi (neighborhood gray tone difference matrix, NGTDM) olarak gösterebilir. Bunlardan, GLRLM ve GLCM ikinci düzey ölçümler olarak da nitelendirilir (90).

GLCM, bir görüntüdeki veya range of interest (ROI)’deki, piksel çiftleri arasındaki ve intensite çiftleri arasındaki ilişkiyi değerlendirerek oluşturulur. Hesaplama, gri seviyedeki dağılım ile benzer dağılımda piksel çiftlerinin ölçülmesine dayanır (4). Bu matriks ile ölçülebilen parametrelerden bazıları, ikinci düzey entropy, ikinci düzey uniformity, toplam entropy, toplam varyans olarak örneklenebilir. GLRLM, aynı gri seviyede piksellerin, herhangi bir yöne doğru aralıksız devam etme uzunluğunu gösteren bir matrikstir (87).

5.3. Morfolojik görüntü dokusu parametreleri

Morfolojik parametreler, lezyonun şeklini araştıran yöntemler sonucunda elde edilir. Örneğin bir lezyonun, şekil olarak düzensizliği fraktal boyutu ile ölçülebilir. Şekil parametreleri pek çok farklı yöntem ile elde edilebilir (89).

5.4. Filtrasyon teknikleri

Filtreleme yaklaşımlarının ana fikri, görüntülerin piksel bilgilerinin lineer veya non- lineer dönüşümlerinin bulunup istatistiksel olarak değerlendirilmesidir. En sık kullanılan filtrasyon yöntemleri spasyal filtreleme yöntemleridir. Spasyal filtreleme yöntemleri, ana imajdaki komşu pikseller üzerinde yapılan işlemlere dayanmaktadır (89). Spasyal filtrelemeler basitçe, yumuşak spasyal filtreleme, sert spasyal filtreleme ve kombine filtreleme şeklinde gruplanabilir (91).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İMÜ Radyoloji Anabilim dalı tarafından yürütülmüş olup, Nükleer Tıp Anabilim dalının destekleriyle İMÜ Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirilmiştir.

01.01.2014 ile 01.06.2020 tarihleri arasında klinik olarak lenfoma şüphesiyle biyopsi yapılan 330 hastadan patolojik olarak lenfoma tanısı kesinleşmiş ve FDG PET/BT'si hastane sisteminde bulunan 110 kişi retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

6.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak, 10.06.2020 tarihinde 2020/0360 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Katılımcıların FDG PET/BT çekimleri için aydınlatılmış onam alınmış olup retrospektif çalışma düzeninde hastalardan katılım için tekrar onay alınması etik kurul tarafından talep edilmemiştir.

6.2. Çalışmanın Kurgusu

Çalışma retrospektif, gözlemsel, analitik kurguya sahiptir. Çalışmanın amacı, FDG PET/BT görüntülemelerinin BT verileri kullanılarak iki gözlemci tarafından bağımsız olarak Radiomics ile değerlendirilip elde edilen içerik verisi ile katılımcının patoloji raporu karşılaştırılarak Hodgkin – Non hodgkin lenfoma ile B hücreli - T hücreli lenfoma ayrımı yapmak ve prognoz üzerine etkili olabilecek Ki-67 indeksini kantitatif olarak tahmin etmek üzere nöral ağlar geliştirmektir.

6.3. Ekipman ve Görüntüleme Parametreleri

Hastalarda işlem öncesi glukoz düzeyi, enjeksiyon saati ve yeri ile radyofarmasötik dozu not edildi. PHILIPS Gemini TF 64 Slice PET/BT cihazıyla F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) radyofarmasötiği kullanılarak en az 8 saat açlık sonrası 60 mAs BT parametresi ile verteks - üst uyluk arası görüntülemesi yapıldı.

6.4. Olgular

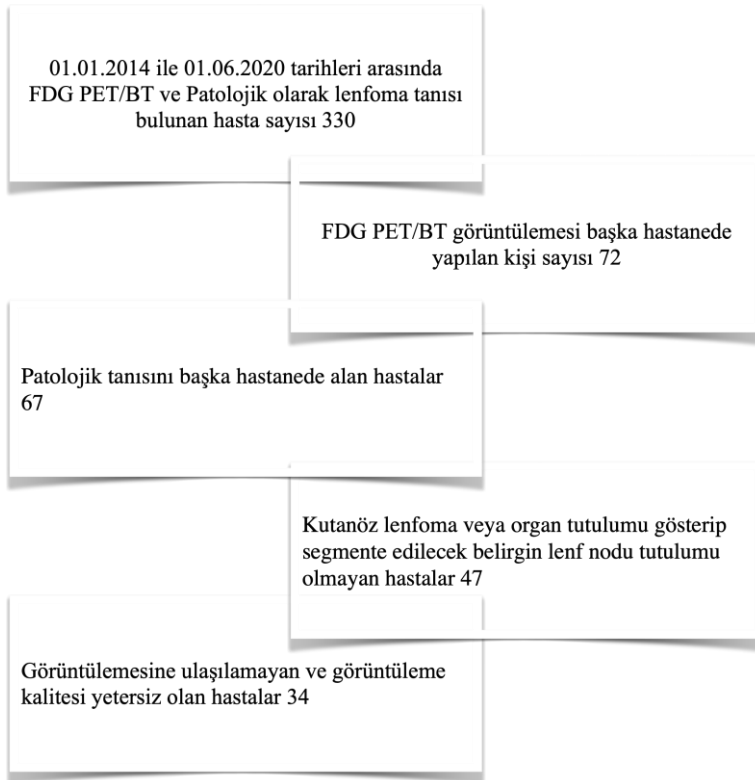
Belirtilen zaman aralığında hastanemizde lenfoma patolojik tanısı olarak PET/BT görüntülemesi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bilindiği kadarıyla bu çalışma, literatürde Radiomics ve patoloji korelasyonunu nöral networkler ile predikte etmeye çalışan ilk çalışmadır.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

- 01.01.2014 ile 01.06.2020 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji kliniğinde lenfoma tanısı almış hastalar.
- Patoloji tanısı bulunup tedavi öncesi PET/BT tetkiki yine İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılmış olanlar
- Her iki cinsiyet yaş sınırı olmaksızın dahil edildi.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri (Şekil 6.1)

- Patolojik tanısını başka hastanede alan hastalar,
- FDG PET/BT görüntülemesi başka hastanede yapılmış hastalar,
- Görüntülemesine ulaşılamayan ve görüntüleme kalitesi yetersiz olan hastalar,
- Kutanöz lenfoma veya organ tutulumu gösterip segmente edilecek belirgin lenf nodu tutulumu olmayan hastalar dışlandı.



Şekil 6.1: Çalışmadan dışlama kriterleri.

6.5. Çalışma Grupları

Çalışma, lenfoma tanısı alan tüm hastaları dahil ettikten sonra hastaların Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ve B hücreli - T hücreli lenfoma olma durumlarına göre iki gruplama kriteri belirlendi.

Gruplama kriteri 1:

- Hodgkin lenfoma hastaları
- Non Hodgkin lenfoma hastaları

Gruplama Kriteri 2:

- B hücreli lenfoma hastaları
- T hücreli lenfoma hastaları

6.6 Verilerin Kaydı

6.6.1 Radyolojik Biyomarkerların Ölçümü ve Verilerin Kaydı

FDG PET/BT görüntülerinde Maksimum Standart Tutulum Değeri (Standart Uptake Volume, SUVmax) değerine sahip lenf nodu, segmente edilecek hedef lenf nodu olarak belirlendi. İki gözlemci patolojiye kör ve birbirinden bağımsız olarak hedef lenf nodunu 3D Slicer (open-source imaging software for Mac OS X) programında ‘Segment Editor’ modülünü kullanarak aksiyal seri kesitlerden manuel olarak segmente ettiler. Daha sonra Radiomics verilerinin elde edilmesi için PyRadiomics platformunun 3D Slicer modülü olan ‘Radiomics’ kullanıldı. Bu modülde mevcut olan 7 sınıf içerik sağlayıcının tamamı dahil edildi (Shape, GLDM, GLCM, First Order, GLRLM, GLSZM, NGTDM). Voxel boyutu orijinal olarak bırakıldı. Wavelet temelli filtreler uygulandı böylece Shape dışındaki parametreler hem orijinal imajdan hem de 8 ayrı filtreden çalışılmış oldu (Orijinal, HLL, LHL, LHH, LLH, HLH, HHH, HHL, LLL). Bin aralığı 25 olarak belirlendi, GLCM simetrik olarak hesaplandı. Bu şekilde her segmentasyondan 884 parametre elde edildi. Bu parametrelerden ilk 30’u kullanılan versiyonu, imajın tamamına yönelik tanımlayıcı istatistiği nedeniyle elenerek kalan 854 parametre iki gözlemci tarafından kayıt altına alındı. Oluşturulan segmentasyon dosyaları da aynı şekilde iki gözlemci tarafından kayıt altına alındı.

6.6.2. Patoloji Verilerinin Kaydı

Patoloji verileri tek gözlemci tarafından hastanın tanımlayıcı demografik verilerinden sonra olacak şekilde gruplama kriteri 1, gruplama kriteri 2 ve Ki-67 olarak 6 ayrı sütuna ikili kodlama yapılarak kodlandı.

6.6.3. Verilerinin Birleştirilmesi

Radyolojik ölçümlerin tamamlanmasının ardından önce gözlemciler arası uyum değerlendirildi. İki gözlemin aritmetik ortalaması alınarak Radiomics verileri ve patoloji verileri eşleştirildi.

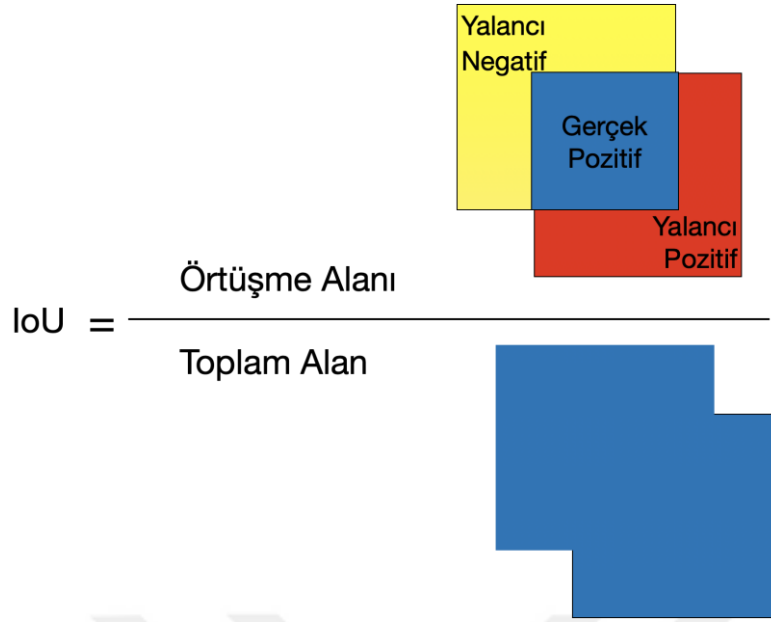
6.7. İstatistik Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Mac OS X (Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.), Statistica (Version 13.3.0. Palo Alto, Cal: TIBCO Software) ve Slicer 3D (open-source imaging software for Mac OS X) paket programları ile yapılmıştır.

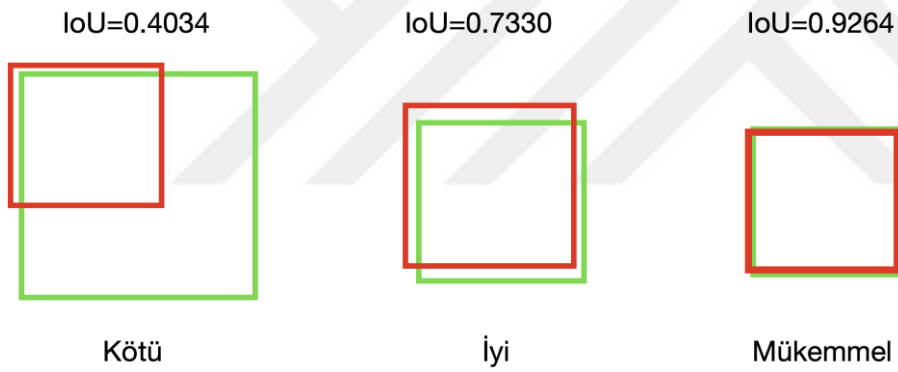
6.7.1. Gözlemciler Arası Uyum

6.7.1.1. Segmentasyonların Uyum

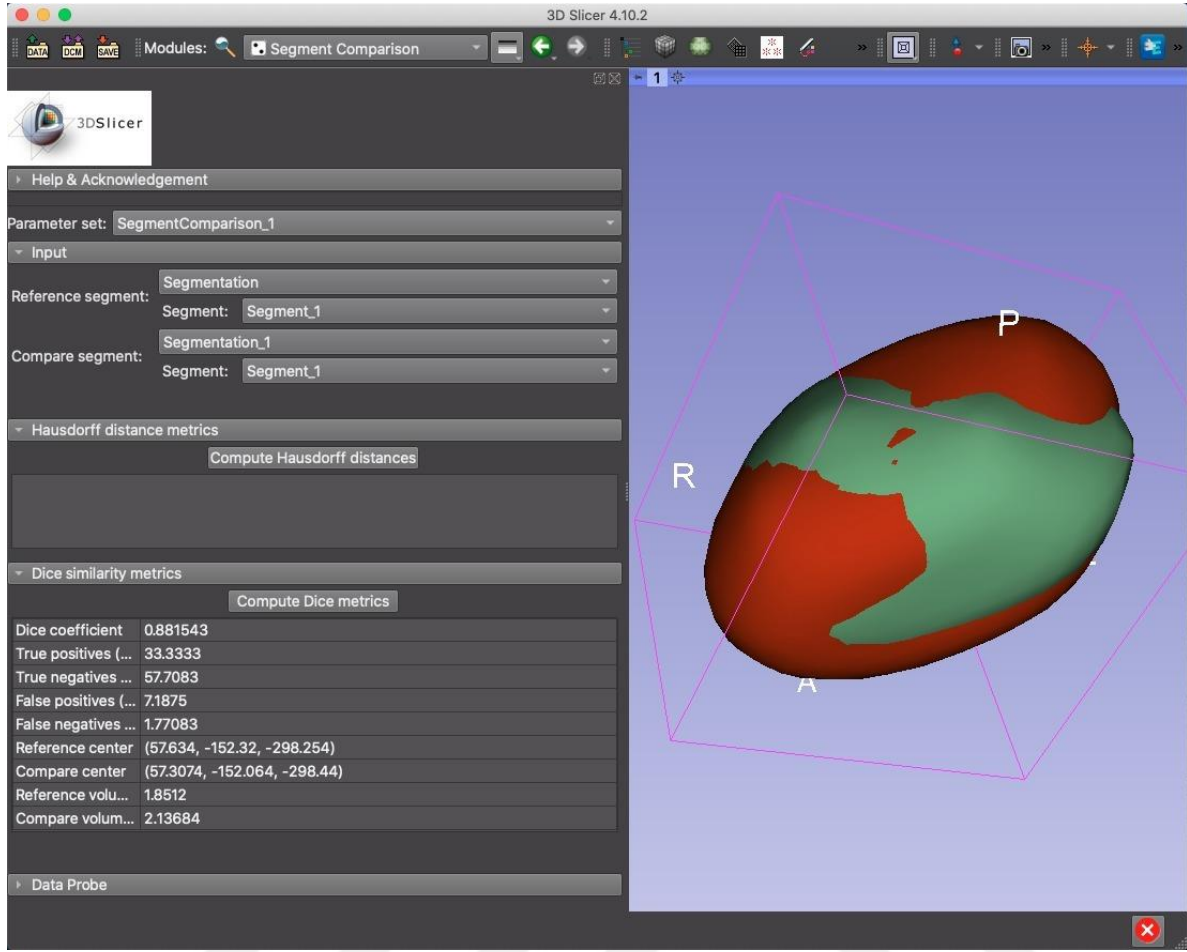
Gözlemciler arası uyum ilk planda 3D Slicer programında ‘Segment Comparison’ modülü ile segmentasyonlar seviyesinde yapılmıştır. Bu analiz için DICE benzerlik indeksi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalar deneyimli gözlemci referans alınarak yapıldı. Bu ölçekte yapılan değerlendirmede birbiri üzerine örtüşen alanlar Gerçek (True) pozitif, ilk gözlemcinin segmente edip ikinci gözlemcinin segmente etmediği alanlar Yalancı (False) negatif ve ilk gözlemcinin segmente etmeyip ikinci gözlemcinin segmente ettiği alanlar Yalancı (False) pozitif olarak kabul edilir. DICE benzerlik indeksi, iki gözlemin gerçek pozitif kısmı paya; yalancı negatif, gerçek pozitif ve yalancı pozitif kısımlar toplanarak paydaya yazılıp hesaplanır (92) (Şekil 6.2). Bu indekste uyum 0.50 altında ise ‘zayıf’, 0.50 ile 0,75 arasında ise ‘orta’, 0.75 ve 0,89 arasında ise ‘iyi’ ve 0.90 üstü ise mükemmel olarak değerlendirilir (92) (Şekil 6.3). 3D slicerde segmentasyonların karşılaştırmasını gösteren örnek vaka Şekil 6.4’de sunulmuştur. Tüm hastalar bu indeksle değerlendirildikten sonra bir çalışma sayfasına kayıt edildi. Bu aşamada Intraclass correlation coefficient (ICC) ile gözlemciler arası uyum değerlendirildi. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



Şekil 6.2: DICE benzerlik indeksinin şematik gösterimi.



Şekil 6.3: DICE benzerlik indeksinde uyumun olası kategorizasyonu.



Şekil 6.4: İlk gözlemcinin segmentasyonu yeşilli ikinci gözlemcinin segmentasyonu kırmızı ile kodlanmıştır. Her iki segmentasyon arasında uyum DICE indeksinin 0.88 bulunmasıyla MN BV‘iyi’ olarak teyit edilmiştir. Segmente edilen lenf nodunun boyutu yaklaşık olarak 2 cc’dir.

6.7.1.2. Radiomics İçeriklerinin Uyumu

Gözlemcileri arası uyumun radiomics verileri üzerinde teyit edilmesi amacıyla Koo ve ark.’nın tarif ettiği şekilde ICC analizi yapıldı (93). ICC değeri $> 0.75-0.89$ ise uyum ‘iyi’ ve >0.89 ise ‘mükemmel’ kabul edildi. Bu analiz 854 veri için ayrı ayrı çalışıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir. Daha sonra iki gözlemciden gelen radiomics verisi birleştirilerek hastaların demografik ve patolojik verilerinin bulunduğu çalışma sayfası ile birleştirildi.

6.7.2. Radiomics İçeriklerinin Seçimi

6.7.2.1. LASSO Regresyon

LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) yöntemi Tibshirani ve ark. tarafından önerilmiştir (94). Ridge regresyon yönteminde çoklu seçimde yüksek varyans gözlenir, her ne kadar kestirim daha düşük yanlı olsa da varyans büyüktür. LASSO regresyon ile çok boyutlu veride kestirim doğruluğunu arttırmak için daraltma (shrinkage) yapılabilir. Radiomics içerik seçiminde bu daraltma oldukça kullanışlıdır ve sıklıkla kullanılır. Bu şekilde modele en iyi içerikler seçilmiş olur. Bu yöntemle Statistica (Version 13.5.0 Palo Alto, Cal: TIBCO Software) programına yüklenen veriler ‘LASSO Regression’ eklentisi ile Hodgkin, Non Hodgkin, B hücreli ve T hücreli lenfoma için ayrı ayrı analiz edildi. Analizde V-fold cross validasyon kullanıldı ve v değeri 10 olarak belirlendi. Birbiri ile yüksek korelasyon gösteren değişkenler içerik seçimi sonrası yapılan korelasyon analizinde eş doğrusallık nedeniyle elendi. Analiz sonucunda seçilen içerikler bir sonraki aşamada nöral ağda çalışılmak üzere kayıt edildi.

6.7.2.2. Yapay Nöral Ağlar (Artificial Neural Networks)

Analizin son aşamasında LASSO regresyon yöntemi ile seçilen içerikler Ki-67 için kantitatif nöral ağlara, diğer gruplar için kategorik sınıflamaya yerleştirildi. Bu sırada veriler rastgele olarak seçilen yazılım ile ‘train’, ‘test’ ve ‘validasyon’ olarak üç gruba ayrıldı. Çok katmanlı algılayıcı (Multilayer perceptron-MLP) algortiması kullanılmış olup MLP nöronları minimum 4 maksimum 13 olacak şekilde ayarlandı. Tarama yapacak ağ sayısı 20 ve tekrar tarama yapacak ağ sayısı 5 olarak düzenlendi. Bu 5 ağdan en iyi sonucu veren algoritma seçilerek sonuçları sunuldu.

BULGULAR**7.1. Demografik Bulgular**

Katılımcıların 13'ü (%11,8) çocuk (18 yaş altı), 69'u (%62,7) yetişkin (18-65 yaş) ve 28'i (%25,5) yaşlılardan (>65 yaş) oluşmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 50,75 yıl (SD: 20,86) olarak bulundu. Katılımcıların 42'si (%38,2) kadın cinsiyete 68'i (61,8) erkek cinsiyete sahip olup kadınların ortalama yaşı 48,33 yıl (SD: 21.30), erkeklerin ortalama yaşı 52,25 yıl (SD: 20.60) olarak hesaplandı. Ortalama yaş çocuklarda 11,92 yıl (SD: 2.81), yetişkinlerde 48,43 yıl (SD: 12.51) ve yaşlılarda 74,50 yıl (SD: 5.87) olarak hesaplandı.

Tablo 7.1 Genel Demografik Bulgular.

		Kişi sayısı ve oranı	Ortalama yaş (yıl)
YAŞ	Çocuk (0-18)	13 (% 11,8)	11.92
	Yetişkin (18-65)	69 (% 62,7)	48.43
	Yaşlı (>65 yaş)	28 (% 25,5)	74.50
	Toplam ortalama		50.75
CİNSİYET	Kadın	42 (% 38,2)	48.33
	Erkek	68 (% 61,8)	52.25

7.2. Patoloji Bulguları

Hastaların 71'i (%64,6) Non Hodgkin lenfoma, 39'u (%35,4) Hodgkin lenfoma tanısı almıştı. Non Hodgkin lenfoma tanısı alan hastalardan 60'ı (%54,6) B hücreli lenfoma tanısı almışken, 11 (%10) hasta T hücreli lenfoma tanısı almıştı.

Hodgkin lenfoma alt tipleri incelendiğinde 18'i (%16,4) nodüler sklerozan, 14'ü (%12,7) mikst sellüler, 2'si (%1.8) lenfositten fakir tipte olup yalnızca 1 (%0.9) hasta lenfositten zengin tipteydi. Geri kalan 4 hasta için patoloji raporunda alt tip belirtilmemişti.

B hücre alt tipleri değerlendirildiğinde 34 (%30,9) hasta diffüz büyük B hücreli lenfoma, 11 (%10) hasta folliküler lenfoma ve 9 (%8,2) hasta mantle hücreli lenfoma tanılı olup geriye kalan 6 (%5,5) hasta için subgrup tayini yapılmamıştı.

Tablo 7.2 Hastaların Tanı Dağılımı.

Patolojik Tanı	Kişi sayısı ve oranı
Hodgkin Lenfoma	39 (% 35,4)
Nodüler Sklerozan	18 (% 16,4)
Mikst Sellüler	14 (% 12,7)
Lenfositten fakir tip	2 (% 1,8)
Lenfositten zengin tip	1 (% 0,9)
Tanımlanmayan	4 (% 3,6)
Non Hodgkin Lenfoma	71(% 64,6)
B hücreli	60 (% 54,6)
DBBHL	34 (% 30,9)
Foliküler lenfoma	11 (% 10)
Mantle hücreli lenfoma	9 (% 8,2)
Tanımlanmayan	6 (% 5,5)
T hücreli	11 (% 10)

7.3. Radiomics Verileri

837 görüntü içeriklerinden sadece 110'u ve 14 şekil parametresinden 5'i normal dağılım göstermekteydi. Segmente edilen ortalama volüm 6,99 (SD: 0,85) cc olarak bulundu. Maksimum 3D çap 31,71 (SD: 1,04) mm olarak bulundu. Sferisite değeri 0,76 (SD: 0.004) olarak hesaplandı.

7.4. Gözlemciler Arası Uyum

Gözlemciler arası uyum ilk olarak segmentasyon seviyesinde değerlendirildi. Ölçümlerden sadece 2 (%1,8) tanesi 0.50 değerinin altında olup, 15 (%13,6) ölçüm 'orta' uyum aralığında, 13 (%11,8) ölçüm 'mükemmel' uyum göstermektedir. Geriye kalan 80 (%72,7) ölçüm ise 'iyi' uyum aralığında yer almaktadır. Gözlemciler arası uyum 110 segment için ortalama, standart ve %95 güven aralıkları ile 0.807 (SD:0.09, %95 güven aralığı: 0.79-0.82) 'iyi' olarak hesaplandı.

İkinci gözlemciler arası uyum analizi bu segmentasyonlardan elde edilen Radiomics içerikleri seviyesinde yapıldı. Bu analiz sonucunda 17 'shape' (şekil) içeriklerinde uyum 0.449 ile 0.952 arasında değişiyordu. İçeriklerden 1'i 'zayıf', 4'ü 'orta', 6'sı 'iyi' ve 9 tanesi

‘mükemmel’ uyum göstermekteydi. Diğer sınıflardan elde edilen Radiomics içerikleri Tablo 7.3’de ayrıntılı olarak verilmiştir. Tablo incelendiğinde ‘iyi’ ve ‘mükemmel’ uyum gösteren içerik sayısı HLH filtresinde en yüksek gözlenirken (%94), orijinal imaj sadece 33 (%33,5) için ‘iyi’ ve ‘mükemmel’ uyum göstermekteydi.

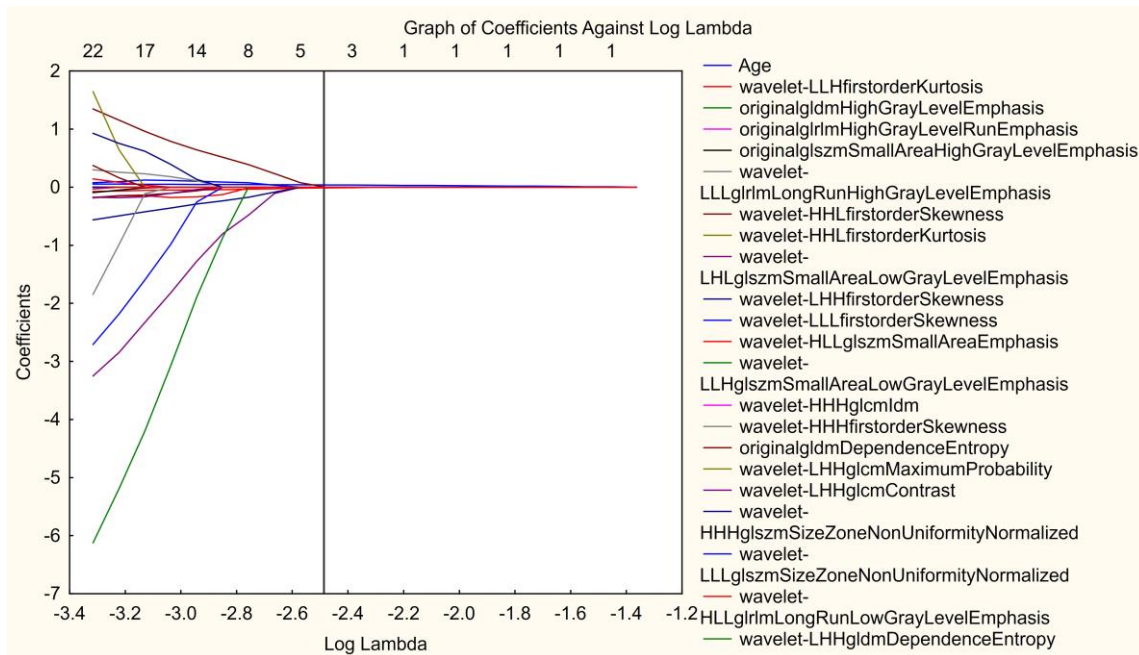
Tablo 7.3 Gözlemciler arası uyumun orijinal radiomics içerikleri ve filtre uygulaması sonrası değerlendirilmesi.

		Gözlemciler arası uyumun orijinal radiomics içerikleri ve filtre uygulaması sonrası uyumunun değerlendirilmesi									
		Wavelet									
		Original	HLL	LHL	LHH	LLH	HLH	HHH	HHL	LLL	
gldm	GrayLevelVariance	0.449	0.92	0.976	0.972	0.913	0.997	0.945	0.997	0.572	
gldm	HighGrayLevelEmphasis	0.085	0.239	0.709	0.941	0.131	0.98	0.759	0.94	0.166	
gldm	DependenceEntropy	0.745	0.804	0.892	0.904	0.804	0.865	0.774	0.784	0.791	
gldm	DependenceNonUniformity	0.986	0.982	0.984	0.984	0.986	0.982	0.982	0.982	0.986	
gldm	GrayLevelNonUniformity	0.987	0.981	0.981	0.984	0.987	0.983	0.983	0.982	0.987	
gldm	SmallDependenceEmphasis	0.824	0.888	0.934	0.955	0.89	0.935	0.912	0.904	0.894	
gldm	SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	0.189	0.456	0.935	0.98	0.285	0.977	0.927	0.965	0.292	
gldm	DependenceNonUniformityNormalized	0.933	0.885	0.941	0.826	0.944	0.795	0.809	0.738	0.953	
gldm	LargeDependenceEmphasis	0.912	0.933	0.974	0.957	0.959	0.914	0.908	0.907	0.941	
gldm	LargeDependenceLowGrayLevelEmphasis	0.562	0.622	0.734	0.737	0.786	0.815	0.866	0.77	0.425	
gldm	DependenceVariance	0.968	0.907	0.922	0.817	0.954	0.827	0.696	0.775	0.965	
gldm	LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis	0.104	0.153	0.486	0.841	0.165	0.961	0.731	0.748	0.168	
gldm	SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	0.627	0.718	0.74	0.731	0.639	0.798	0.874	0.763	0.657	
gldm	LowGrayLevelEmphasis	0.408	0.586	0.595	0.73	0.562	0.786	0.762	0.751	0.336	
glcm	JointAverage	0.24	0.497	0.784	0.891	0.357	0.931	0.759	0.8	0.375	
glcm	SumAverage	0.24	0.492	0.784	0.891	0.352	0.931	0.759	0.8	0.375	
glcm	JointEntropy	0.771	0.89	0.969	0.977	0.91	0.959	0.953	0.965	0.811	
glcm	ClusterShade	0.38	0.981	0.825	0.934	0.88	0.995	0.81	0.979	0.424	
glcm	MaximumProbability	0.873	0.917	0.973	0.945	0.927	0.875	0.909	0.883	0.913	
glcm	Idmn	0.649	0.607	0.561	0.783	0.854	0.799	0.809	0.783	0.833	
glcm	JointEnergy	0.787	0.895	0.967	0.972	0.922	0.959	0.95	0.979	0.861	
glcm	Contrast	0.745	0.89	0.983	0.98	0.902	0.988	0.938	0.986	0.805	
glcm	DifferenceEntropy	0.768	0.917	0.973	0.977	0.928	0.972	0.949	0.983	0.83	
glcm	InverseVariance	0.855	0.954	0.93	0.923	0.942	0.907	0.737	0.878	0.861	
glcm	DifferenceVariance	0.61	0.9	0.978	0.975	0.801	0.992	0.948	0.989	0.664	
glcm	Idn	0.79	0.649	0.718	0.784	0.882	0.823	0.809	0.775	0.882	
glcm	Idm	0.857	0.925	0.978	0.978	0.954	0.954	0.86	0.966	0.916	
glcm	Correlation	0.528	0.738	0.784	0.877	0.622	0.694	0.715	0.875	0.537	
glcm	Autocorrelation	0.688	0.698	0.694	0.938	0.742	0.978	0.757	0.838	0.688	
glcm	SumEntropy	0.595	0.879	0.988	0.985	0.908	0.976	0.986	0.985	0.744	
glcm	MCC	0.458	0.769	0.791	0.876	0.845	0.917	0.847	0.909	0.468	
glcm	SumSquares	0.558	0.93	0.979	0.977	0.928	0.992	0.959	0.989	0.689	
glcm	ClusterProminence	0.259	0.952	0.939	0.963	0.863	0.997	0.934	0.99	0.322	
glcm	Imc2	0.6	0.887	0.905	0.934	0.908	0.943	0.928	0.952	0.722	
glcm	Imc1	0.738	0.908	0.813	0.911	0.924	0.953	0.957	0.93	0.854	
glcm	DifferenceAverage	0.831	0.911	0.982	0.98	0.954	0.982	0.886	0.975	0.878	
glcm	Id	0.862	0.928	0.977	0.977	0.954	0.949	0.839	0.958	0.918	
glcm	ClusterTendency	0.478	0.943	0.972	0.974	0.923	0.995	0.915	0.986	0.599	
firstorder	InterquartileRange	0.712	0.959	0.985	0.985	0.973	0.967	0.894	0.992	0.799	
firstorder	Skewness	0.553	0.549	0.454	0.638	0.535	0.575	0.248	0.645	0.533	
firstorder	Uniformity	0.749	0.85	0.961	0.973	0.924	0.95	0.938	0.985	0.825	
firstorder	Median	0.934	0.88	0.801	0.62	0.904	0.804	0.49	0.489	0.941	
firstorder	Energy	0.888	0.975	0.985	0.967	0.847	0.976	0.985	0.994	0.885	
firstorder	RobustMeanAbsoluteDeviation	0.588	0.95	0.986	0.985	0.876	0.995	0.993	0.993	0.787	
firstorder	MeanAbsoluteDeviation	0.647	0.948	0.982	0.986	0.854	0.99	0.994	0.993	0.746	
firstorder	TotalEnergy	0.873	0.909	0.973	0.956	0.846	0.975	0.975	0.987	0.843	
firstorder	Maximum	0.639	0.797	0.857	0.881	0.775	0.977	0.86	0.893	0.504	
firstorder	RootMeanSquared	0.623	0.851	0.971	0.981	0.839	0.99	0.99	0.989	0.737	
firstorder	90Percentile	0.975	0.854	0.963	0.982	0.953	0.986	0.989	0.988	0.972	
firstorder	Minimum	0.311	0.423	0.812	0.943	0.363	0.931	0.892	0.816	0.418	
firstorder	Entropy	0.685	0.894	0.96	0.974	0.913	0.961	0.943	0.984	0.764	
firstorder	Range	0.36	0.638	0.873	0.932	0.667	0.971	0.902	0.859	0.44	
firstorder	Variance	0.6	0.922	0.982	0.977	0.929	0.997	0.989	0.993	0.774	
firstorder	10Percentile	0.762	0.966	0.985	0.986	0.973	0.987	0.991	0.989	0.836	
firstorder	Kurtosis	0.115	0.079	0.354	0.78	0.554	0.771	0.638	0.354	0.144	
firstorder	Mean	0.897	0.89	0.815	0.491	0.949	0.866	0.167	0.35	0.914	
glrlm	ShortRunLowGrayLevelEmphasis	0.387	0.555	0.585	0.738	0.521	0.783	0.755	0.751	0.861	
glrlm	GrayLevelVariance	0.403	0.913	0.967	0.974	0.916	0.988	0.989	0.986	0.537	
glrlm	LowGrayLevelRunEmphasis	0.393	0.584	0.596	0.734	0.538	0.789	0.757	0.75	0.838	
glrlm	GrayLevelNonUniformityNormalized	0.656	0.893	0.947	0.973	0.908	0.951	0.956	0.969	0.758	
glrlm	RunVariance	0.742	0.925	0.951	0.938	0.949	0.917	0.917	0.927	0.895	
glrlm	GrayLevelNonUniformity	0.987	0.982	0.981	0.984	0.987	0.983	0.983	0.982	0.986	
glrlm	LongRunEmphasis	0.721	0.933	0.967	0.943	0.947	0.922	0.911	0.917	0.907	
glrlm	ShortRunHighGrayLevelEmphasis	0.081	0.289	0.791	0.957	0.148	0.981	0.784	0.872	0.164	
glrlm	RunLengthNonUniformity	0.975	0.987	0.986	0.979	0.972	0.981	0.982	0.984	0.978	
glrlm	ShortRunEmphasis	0.885	0.932	0.974	0.959	0.955	0.912	0.898	0.89	0.94	
glrlm	LongRunHighGrayLevelEmphasis	0.11	0.134	0.485	0.869	0.163	0.976	0.737	0.757	0.162	
glrlm	RunPercentage	0.924	0.935	0.976	0.96	0.961	0.916	0.907	0.905	0.947	
glrlm	LongRunLowGrayLevelEmphasis	0.418	0.612	0.725	0.739	0.683	0.805	0.837	0.747	0.367	
glrlm	RunEntropy	0.693	0.852	0.873	0.922	0.814	0.914	0.905	0.909	0.628	
glrlm	HighGrayLevelRunEmphasis	0.085	0.233	0.709	0.942	0.138	0.98	0.761	0.84	0.154	
glrlm	RunLengthNonUniformityNormalized	0.912	0.936	0.976	0.96	0.96	0.915	0.903	0.9	0.947	
glszm	GrayLevelVariance	0.27	0.676	0.866	0.928	0.679	0.99	0.861	0.869	0.339	
glszm	ZoneVariance	0.347	0.913	0.958	0.803	0.696	0.9	0.863	0.903	0.385	
glszm	GrayLevelNonUniformityNormalized	0.371	0.551	0.698	0.755	0.835	0.768	0.561	0.563	0.624	
glszm	SizeZoneNonUniformityNormalized	0.372	0.579	0.545	0.509	0.61	0.595	0.095	0.193	0.594	
glszm	SizeZoneNonUniformity	0.968	0.975	0.963	0.954	0.91	0.92	0.985	0.992	0.901	
glszm	GrayLevelNonUniformity	0.96	0.993	0.974	0.945	0.977	0.943	0.955	0.996	0.974	
glszm	LargeAreaEmphasis	0.945	0.901	0.957	0.743	0.997	0.835	0.634	0.683	0.948	
glszm	SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	0.084	0.195	0.755	0.902	0.24	0.98	0.813	0.768	0.115	
glszm	ZonePercentage	0.83	0.893	0.919	0.953	0.891	0.946	0.825	0.912	0.9	
glszm	LargeAreaLowGrayLevelEmphasis	0.72	0.609	0.792	0.888	0.995	0.792	0.622	0.307	0.794	
glszm	LargeAreaHighGrayLevelEmphasis	0.217	0.246	0.628	0.345	0.378	0.891	0.655	0.661	0.303	
glszm	HighGrayLevelZoneEmphasis	0.075	0.282	0.777	0.944	0.206	0.985	0.793	0.851	0.134	
glszm	SmallAreaEmphasis	0.439	0.635	0.393	0.632	0.567	0.652	0.452	0.474	0.544	
glszm	LowGrayLevelZoneEmphasis	0.349	0.491	0.676	0.711	0.551	0.738	0.367	0.521	0.898	
glszm	ZoneEntropy	0.615	0.739	0.836	0.891	0.834	0.776	0.226	0.544	0.705	
glszm	SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	0.378	0.544	0.572	0.484	0.338	0.44	0.24	0.305	0.461	
ngldm	Coarseness	0.917	0.918	0.899	0.885	0.93	0.893	0.891	0.893	0.889	
ngldm	Complexity	0.173	0.584	0.915	0.918	0.758	0.997	0.808	0.855	0.488	
ngldm	Strength	0.382	0.867	0.682	0.873	0.857	0.997	0.916	0.929	0.369	
ngldm	Contrast	0.702	0.547	0.691	0.758	0.979	0.771	0.8	0.772	0.869	
ngldm	Busyness	0.805	0.884	0.811	0.39	0.949	0.945	0.966	0.563	0.805	
Total Number of 'good' and 'Excellent' variables (n = 93)		33 (35.5%)	58 (62%)	70 (75%)	77 (83%)	67 (72%)	87 (94%)	75 (81%)	76 (82%)	47 (51%)	

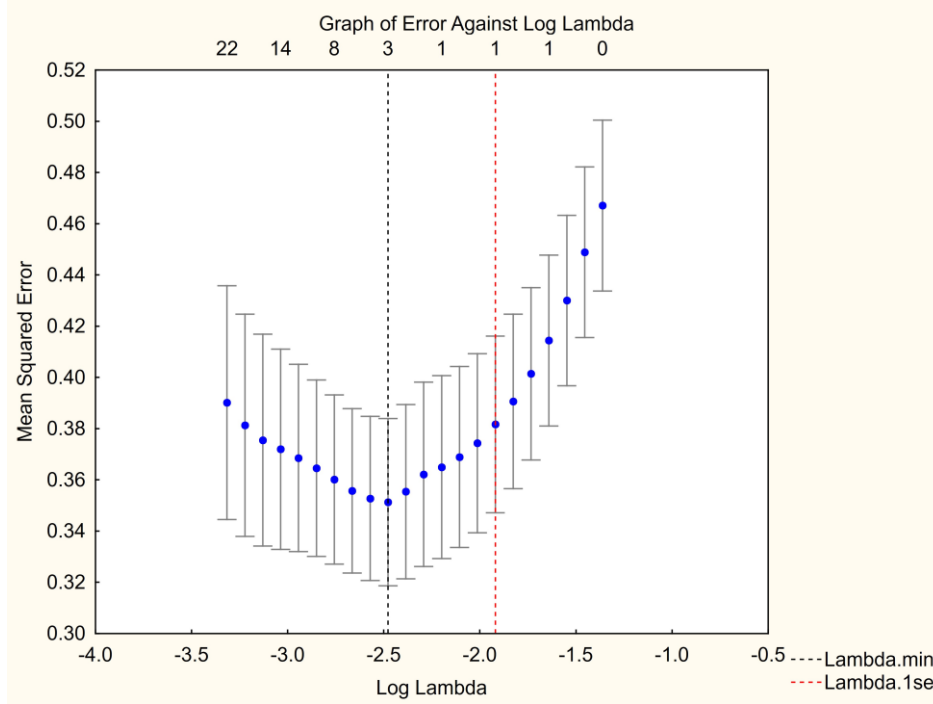
7.5. LASSO Regresyon ve İçerik Seçimi

7.5.1. Hodgkin - Non Hodgkin Lenfoma Tahmini için LASSO Regresyon ile Seçilen İçerikler

Hodgkin ve Non Hodgkin lenfoma ayrımı yapmak için eğitilecek nöral ağ için yapılan LASSO regresyon analizinde optimal lambda değeri 0,0920 ve Log lambda değeri -2,3 olarak alındı. Bu modelde tahmin edici içerikler Age (yaş), wavelet - LLH first order Kurtosis ve wavelet - LLL GLRLM long Run High Gray Level Emphasis olarak belirlendi. Diğer içerikler modelden elendi.



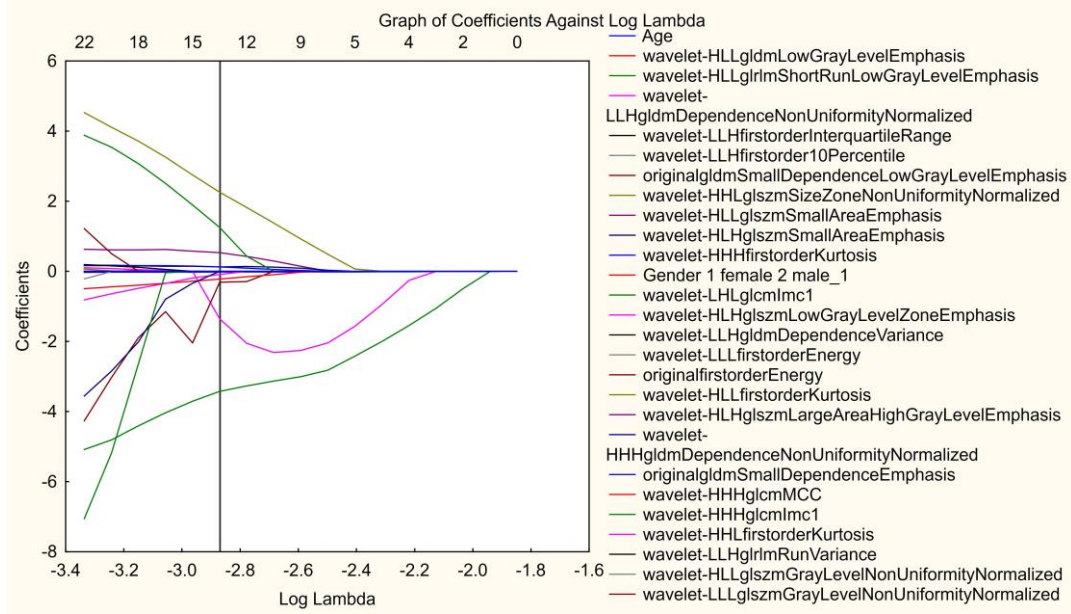
Şekil 7.1: Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ayrımı için yapılan LASSO regresyon analizinde optimal Log Lambda değeri -2.3 olarak bulunmuştur.



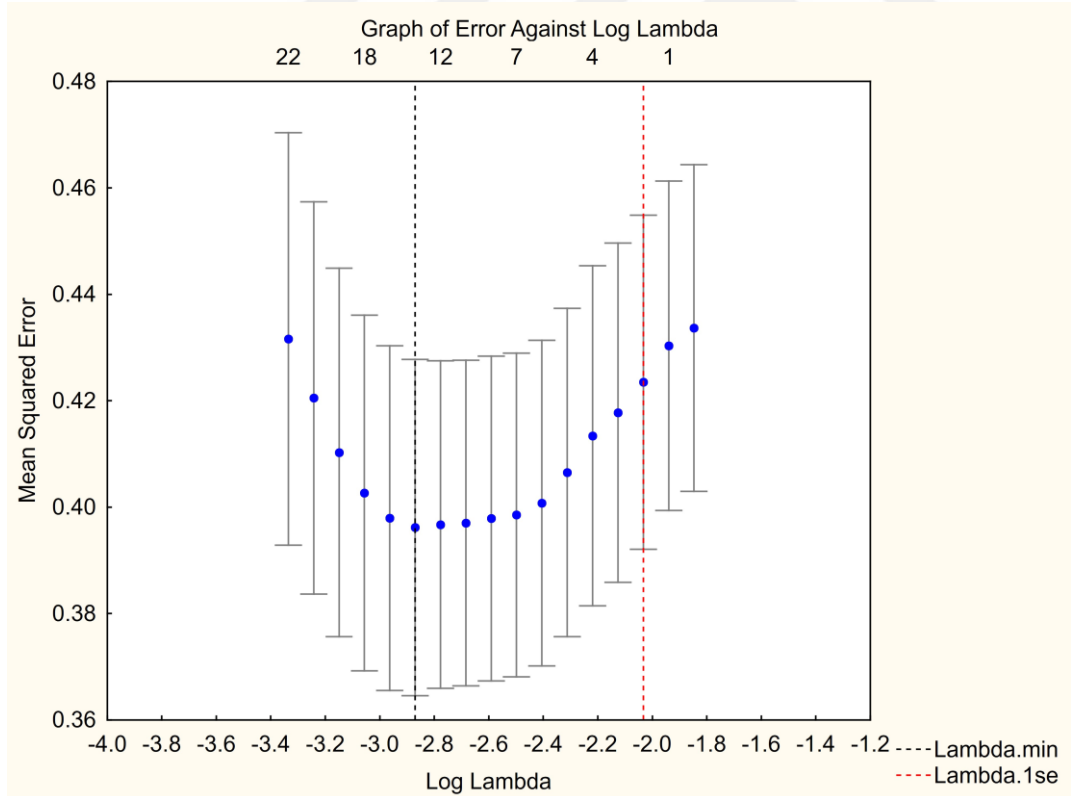
Şekil 7.2: Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ayrımı için yapılan LASSO regresyon analizinde optimal Log Lambda’da 3 parametre modele dahil edilmiştir.

7.5.2 B hücreli -T hücreli Lenfoma Tahmini için LASSO Regresyon ile Seçilen İçerikler

B lenfoma ve T lenfoma ayrımı yapmak için eğitilecek nöral ağ için yapılan LASSO regresyon analizinde optimal lambda değeri 0,0566 ve Log lambda değeri -2,8694 olarak alındı. Bu modele 15 parametre dahil edildi. Age (Yaş), original GLDM Small Dependence Low Gray Level Emphasis, wavelet - HLL GLRLM Short Run Low Gray Level Emphasis, wavelet – HLL GLSZM Small Area Emphasis, wavelet - LHL GLCMLMC1, wavelet - LLH GLDM Dependence Non Uniformity Normalized, wavelet - LLH GLDM Dependence Variance, wavelet - LLH first order Interquartile Range, wavelet - LLH first order 10 Percentile, wavelet - HLH GLSZM Small Area Emphasis, wavelet - HLH GLSZM Low Gray Level Zone Emphasis, wavelet - HHH first order Kurtosis, wavelet - HHL GLSZM Size Zone Non Uniformity Normalized, wavelet - LLL first order Energy tahmin edici içerik olarak belirlendi. Diğer içerikler modelden elendi.



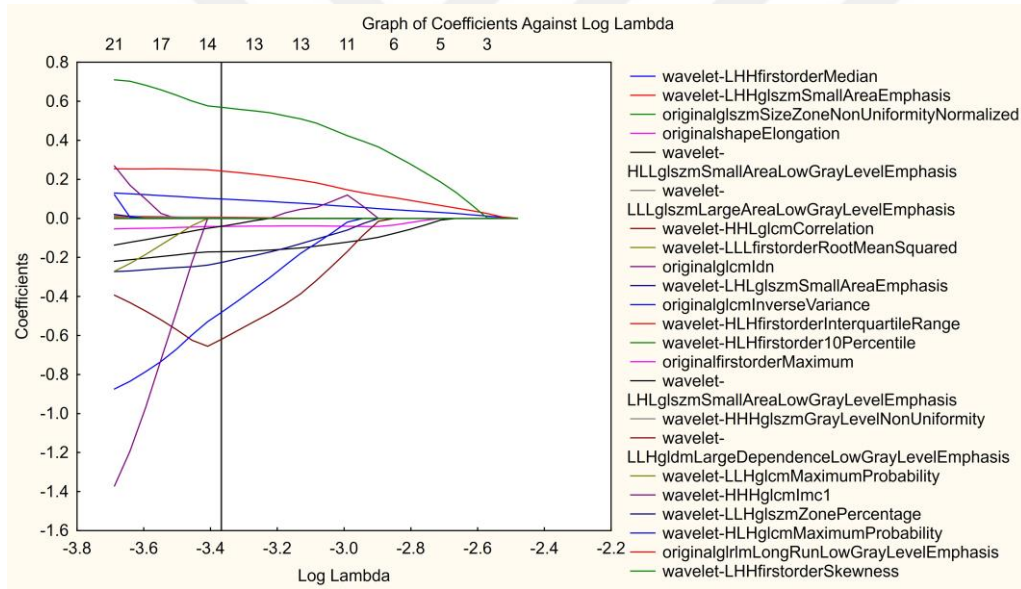
Şekil 7.3: B hücreli - T hücreli lenfoma ayrımı için yapılan LASSO regresyon analizinde optimal Log Lambda değeri ve minimum hata ile -2.9 olarak bulunmuştur.



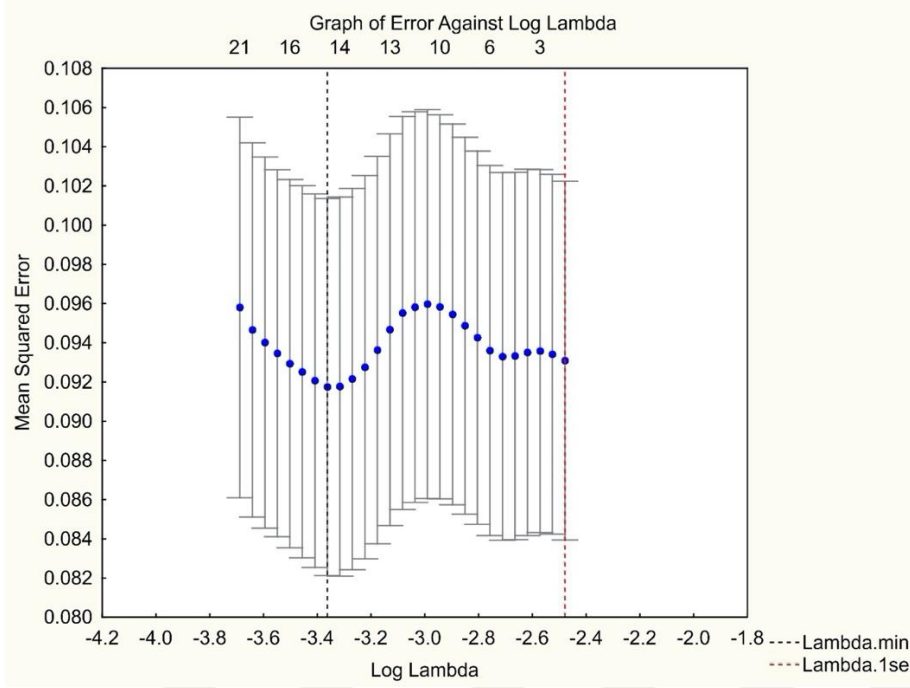
Şekil 7.4: B hücreli - T hücreli lenfoma ayrımı için yapılan LASSO regresyon analizinde optimal Log Lambda'da ve minimum hata ile 15 parametre modele dahil edilmiştir.

7.5.3. Ki-67 Tahmini için LASSO Regresyon ile Seçilen İçerikler

Ki-67'i kantitatif tahmin etmek için eğitilecek nöral ağ için yapılan LASSO regresyon analizinde optimal lambda değeri 0.0363 ve Log lambda değeri -3.3676 olarak alındı. Bu modelde tahmin edici içerikler original shape Elongation, original GLCM Inverse Variance, original first order Maximum, original GLSZM Size Zone Non Uniformity Normalized, wavelet – HLL GLSZM Small Area Low Gray Level Emphasis, wavelet – LHL GLSZM Small Area Emphasis, wavelet – LHL GLSZM Small Area Low Gray Level Emphasis, wavelet – LHH first order Median, wavelet – LHH GLSZM Small Area Emphasis, wavelet – HLH first order Interquartile Range, wavelet – HHH GLSZM Gray Level Non Uniformity, wavelet – HHL GLCM Correlation, wavelet – LLL first order Root Mean Squared, wavelet – LLL GLSZM Large Area Low Gray Level Emphasis olarak belirlendi. Diğer içerikler modelden elendi. Bu modelde yaş ve cinsiyet LASSO regresyonda elenmiştir.



Şekil 7.5: Ki-67 tahmini yapmak için yapılan LASSO regresyon analizinde optimal Log Lambda değeri -3.4 olarak bulunmuştur.



Şekil 7.6: Ki67 tahmini yapmak için yapılan LASSO regresyon analizinde optimal Log Lambda'da ve minimum hata ile 14 parametre modele dahil edilmiştir.

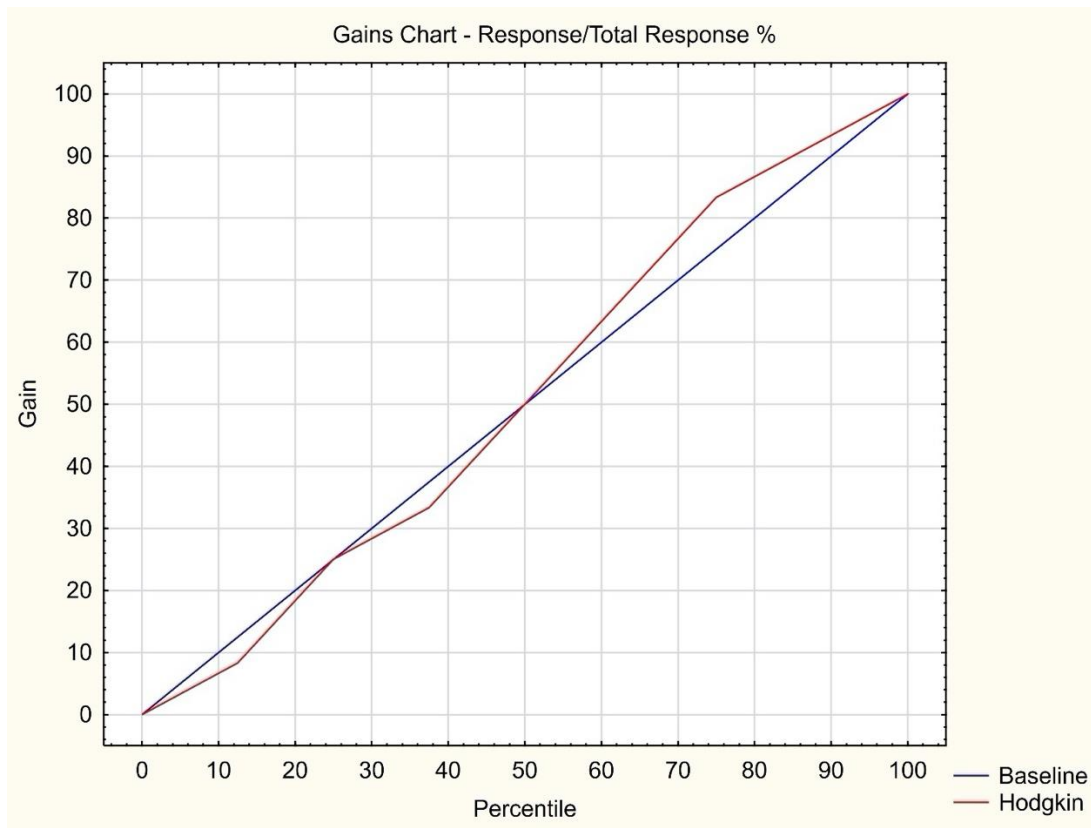
7.6. Yapay Nöral Ağlar ile Geliştirilen Modeller

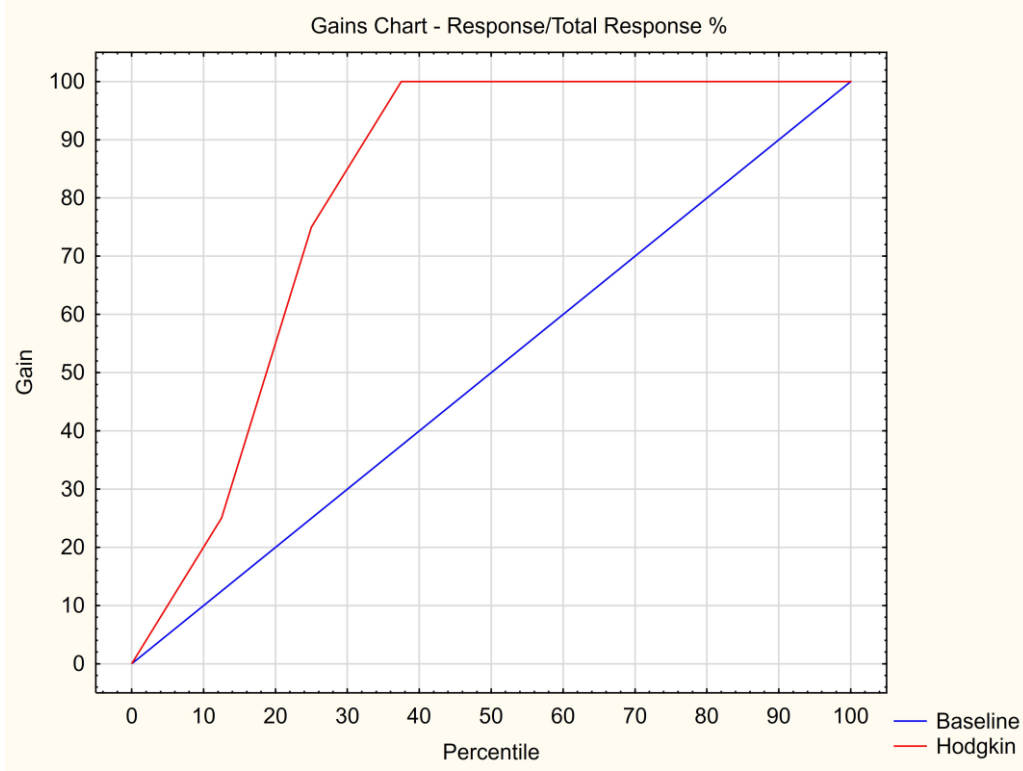
7.6.1. Hodgkin - Non Hodgkin Lenfoma Ayrım Tahmini Yapan Yapay Nöral Ağ Sonuçları

LASSO regresyon sonuçlarında seçilen üç parametreden biri Age (yaş) idi. Bu nedenle Radiomics verisinin tahmin gücünü ölçmek üzere yaş kriterinin dahil edilmediği iki prediktörlü sınıflayıcı bir yapay nöral ağ tasarlandı. Bu ağın eğitim seti performansı %76,92, test seti performansı %75,00 ve validasyon seti performansı %75,00 olarak bulundu. Daha sonra yaş kriterinin dahil edildiği ikinci bir yapay nöral ağ geliştirildi ve bu ağda eğitim seti performansı %80,77; test seti performansı %68,75 ile validasyon seti performansı %87,50 olarak bulundu. İlk modelde Hodgkin lenfoma ile her iki Radiomics içeriği arasında pozitif korelasyon buldu. İkinci modelde de yaş ile pozitif korelasyon bulundu. Sonuçlar incelendiğinde radiomics içeriklerin Hodgkin - Non Hodgkin ayrımında başarılı olduğu fakat yaş kriteri modele eklendiğinde modelin neredeyse mükemmel tahmin yaptığı görüldü (Tablo 7.2). İlk sınıflayıcı modelin validasyon setinde ROC analizinde eğri altı alanı (EAA) 0.52 iken, ikinci sınıflayıcı nöral ağın EAA değeri 0.90 bulundu. Yaş üç prediktör içerisinde sonuçlarla en ilişkili olarak bulundu. Tablo 7.2 incelendiğinde her iki modelin de spesifitesinin yüksek olduğu, yaş kriterinin modele eklenmesinin sensitiviteyi arttırdığı görüldü. Bu durum Şekil 7.7A ve 7.7B'de kazanç tabloları ile gösterilmiştir.

Tablo 7.4 Hodgkin-Non Hodgkin lenfoma ayrımı yapan nöral ağ modelleri.

	EAA	EAA aralığı	Sensitivite	Spesifite	Doğruluk
Nöral ağ 1 (Radiomics)	0.51	0.62	0.50	0.83	0.75
Nöral ağ 2 (Radiomics+Yaş)	0.90	0.64	0.75	0.92	0.88

**Şekil 7.7A:** Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ayrımında sınıflayıcı ilk nöral ağın kazancı sınırlıdır.



Şekil 7.7B: Hodgkin - Non Hodgkin lenfoma ayrımında sınıflayıcı ikinci nöral ağın kazancı belirgindir.

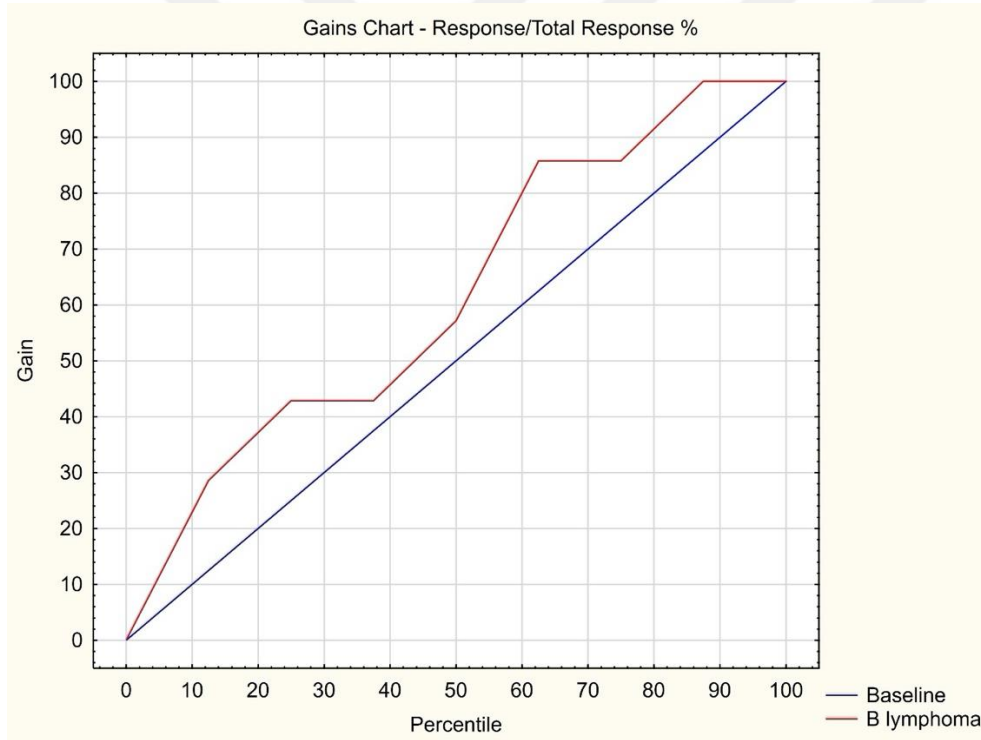
7.6.2. B Hücreli -T Hücreli Lenfoma Ayrım Tahmini Yapan Yapay Nöral Ağ Sonuçları

LASSO regresyon sonuçlarında seçilen parametreden ikisi yaş ve cinsiyet idi. Bu nedenle Radiomics verisinin tahmin gücünü ölçmek üzere yaş kriterinin dahil edilmediği iki prediktörlü sınıflayıcı bir yapay nöral ağ tasarlandı. Bu ağın eğitim seti performansı %83,33, test seti performansı %81,25 ve validasyon seti performansı %75,00 olarak bulundu. Daha sonra yaş ve cinsiyet kriterinin dahil edildiği ikinci bir yapay nöral ağ geliştirildi ve bu ağda eğitim seti performansı %91,03, test seti performansı %50,00 ve validasyon seti performansı %75,00 olarak bulundu. İlk modelde en önemli prediktörler Wavelet – HHL GLSZM Size Zone Non Uniformity Normalized, wavelet – HLL GLRLM Short Run Low Gray Level Emphasis, wavelet – HHH first order Kurtosis olarak bulundu. İkinci modelde de yaş ile pozitif korelasyon bulundu. Sonuçlar incelendiğinde radiomics içeriklerin B hücreli – T hücreli lenfoma ayrımında başarılı olduğu, yaş ve cinsiyet kriterlerinin modele belirgin katkısı olmadığı görüldü. (Şekil 7.8A, 7.8B). İlk sınıflayıcı modelin validasyon setinde ROC analizinde eğri altı alanı (EAA) 0.71 iken, ikinci sınıflayıcı nöral ağın EAA değeri 0.78 bulundu. Sonuçlarla en ilişkili prediktör wavelet – HHL GLSZM Size Zone Non Uniformity

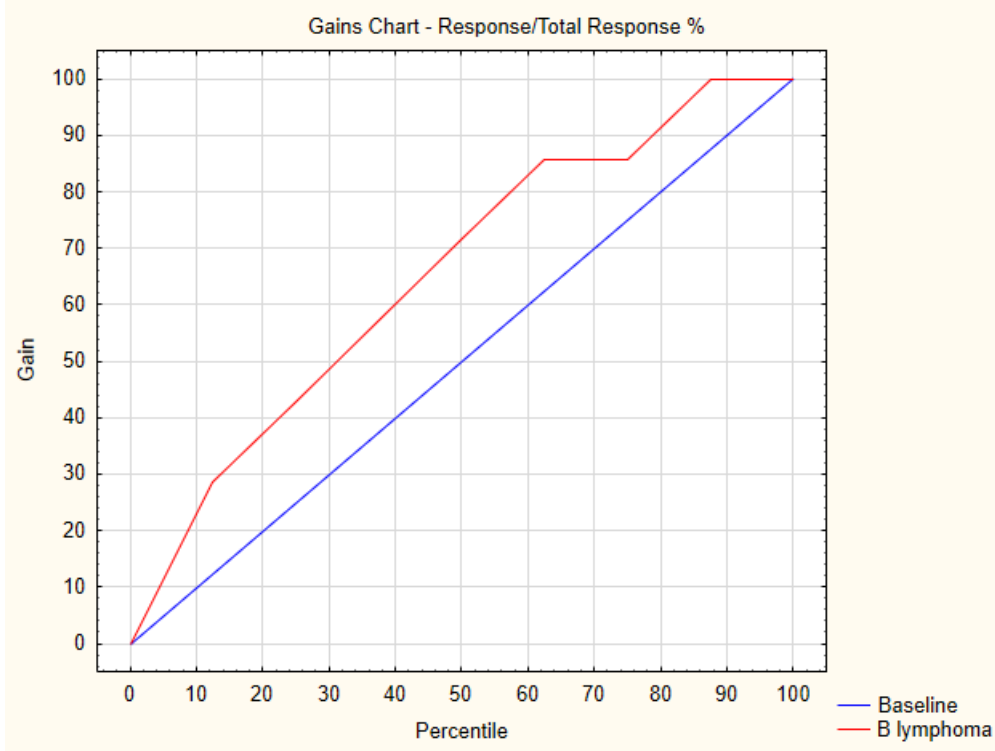
Normalized olarak bulundu. Tablo 7.3 incelendiğinde her iki modelin de spesifitesinin iyi olduğu, fakat sensitivitenin düşük olduğu görülmektedir. Bu durum Şekil 7.8A ve 7.8B’de de kazanç grafikleri ile gösterilmiştir.

Tablo 7.5 Hodgkin-Non Hodgkin lenfoma ayrımı yapan nöral ağ modelleri.

	EAA	EAA aralığı	Sensitivite	Spesifite	Doğruluk
Nöral ağ 1 (Radiomics)	0.71	0.86	0.43	0.69	0.75
Nöral ağ 2 (Radiomics+Yaş+cinsiyet)	0.78	0.99	0.43	0.69	0.75



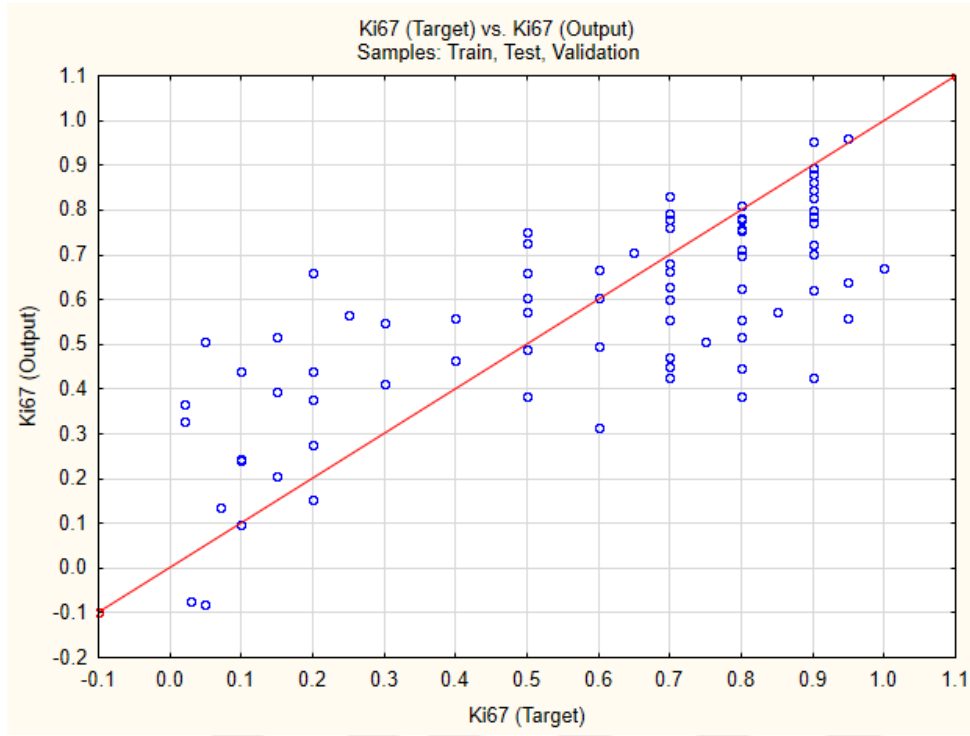
Şekil 7.8A: B hücreli – T hücreli lenfoma ayrımında sınıflayıcı ilk nöral ağın kazanç grafiği.



Şekil 7.8B: B-T lenfoma sınıflayıcı ikinci nöral ağıın kazanç grafiği. Bu modelde EAA sınırlı olarak artmış olsa da tahmin gücü artmamıştır.

7.6.3. Ki-67 Tahmini Yapan Yapay Nöral Ağ Sonuçları

LASSO regresyon sonuçlarında seçilen parametreden tamamı Radiomics içeriklerinden oluşuyordu. Bu nedenle Ki-67 için tek kantitatif tahmin edici nöral ağ dizayn edildi. Bu ağın korelasyon katsayıları incelendiğinde eğitim seti $R^2 = 0,73$, test seti $R^2 = 0,80$ ve validasyon seti $R^2 = 0,74$ olarak bulundu. Eğitim, test ve validasyon setlerinin her biri için hata 0,02 olarak bulundu. Bu modelde en önemli tahmin edici içerikler; wavelet - LHH first order Median, original GLCM Inverse Variance, wavelet - LHL GLSZM Small Area Emphasis, wavelet - LLL firstorder Root Mean Squared ve wavelet - HLH firstorder Interquartile Range olarak bulundu.



Şekil 7.9: Eğitim, test ve validasyon setinden gelen tüm tahminlerin yer aldığı tabloda kırmızı hat 'mükemmel' tahmini işaret etmektedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

8.1 TARTIŞMA

Lenfomalar lenfoid dokuları etkileyen heterojen grup bir malignensi olup histolojik ve immün fenotipik farklılıklar göstermektedir. Bu farklılar hastalığın klinik seyrini öngörmeye ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önem arz etmektedir. HL - NHL ayrımı RS hücrelerinin varlığına dayanılarak histolojik olarak yapılmaktadır. B - T hücreli lenfoma ayrımı ise immünohistokimyasal analizlere dayanmaktadır. Klinik seyri ön görmede proliferasyon göstergesi olan Ki-67’de önemli bir belirteçtir (1). Bu çalışmamıza retrospektif olarak 110 hasta dahil edilmiş olup FDG PET/BT’lere ait BT görüntülerinde Radiomics analizi ile HL/NHL ayrımı, B/T hücreli lenfoma ayrımı ve Ki-67 indeksinin kantitatif tahminin yapılabilip yapılamayacağı araştırılmıştır. Bu konuda literatürde sınırlı çalışma mevcut olup çalışmamızın diğer araştırmalara da yol gösterici olacağını umuyoruz.

Pek çok malignite de olduğu gibi akciğer kanserlerinde de mediastinal lenf nodu tutulumunun tespiti evreleme, sağkalımın ön görülmesi ve cerrahi planlanmasında çok önemlidir. Shao ve arkadaşları 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında 72 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguda, mediastinal lenf nodlarının kısa aksları, SUVmax değerleri, nod/aorta dansite ve SUV oranlarından yararlanılarak metastatik lenf nodlarını tespit etmeyi amaçlamışlardır.

Retrospektif yapılmış bu çalışmada bütün olguların preoperatif PET/BT görüntüleri, mediastinal lenf nod diseksiyonu ile elde edilen spesimenlerin histopatolojik bulguları ile korele edilmiştir. ROC analizi sonuçlarında mediastinal lenf nodu tutulumu değerlendirilirken dansite oranında 0.9, SUV oranında ise 1.2 eşik değerleri tespit edilmiştir. Lenf nodunun kısa aksı, SUVmax değeri, nod/aorta dansite ve SUV oranları hep birlikte kullanıldığında %95,2 doğrulukla metastatik lenf nodları tanınabilmektedir. Konvansiyonel PET-BT ile ise bu oran %89,8 oranında kalmaktadır (95). Bu çalışma bizlere boyut, dansite oranı, SUV oranı gibi basit ölçümlerin birlikte kullanılmasıyla yüksek doğrulukla metastatik lenf nodlarının gösterilebileceğini göstermektedir. Bu çalışmadan iki yıl sonra Flechsig ve arkadaşları PET/BT’de dansite ölçümünün lenfoma değerlendirmesindeki rolü araştırılmıştır.

Retrospektif planlanmış bu çalışmaya 90 hastaya ait 176 lenf nodu dahil edilmiş olup yarı otomatik bir sistemle hedef lezyonların dansiteleri ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Tüm olguların

histopatolojik tanısı mevcut olup HL ve NHL olarak ayrılmıştır. Çalışma sonucunda malign lezyonların dansitelerinin benign olanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca malign ve benign ayrımı için 20 HU değeri eşik değer (cut off) olarak belirlenmiştir (96). Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların 39'u (%35,5) HL, 71'i (%64,5) NHL grubunda olup; çalışma sonuçlarımız HL - NHL ayrımında LASSO regresyon analizi yapay nöral ağların yalnızca Radiomics içeriğini kullandıklarında başarılı olduğunu, ilave olarak yaş bilgisinin eklenmesi ile mükemmel tahmin yapabildiklerini göstermiştir (Yalnızca Radiomics için EAA: 0.52, Radiomics ve yaş verisi birlikte kullanıldığında EAA: 0.90). B hücreli ve T hücreli lenfomaların ayrımında da Radiomics içeriğinin başarılı olduğu gösterilmiştir (EAA: 0.71).

Parvez ve arkadaşları FDG PET/BT'de metabolik tümör parametreleri ve radiomics özelliklerinin agresif NHL'de tedavi yanıtı ve sağkalım üzerindeki etkisini araştırmışlardır. B hücreli lenfoma evrelemesi amacıyla çekilen 82 PET/BT görüntüsü çalışmaya dahil edilmiş olup tüm vücut metabolik tümör hacmi ve radiomics özelliklerinin hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Tüm vücut tümör volümü ile tedavi yanıtı arasında korelasyon saptanmıştır. Radiomics analizlerinde doku (texture) özellikleri tedavi yanıtını öngörmeye yetersiz kalmakla birlikte rezidüel kitle varlığını ve sağkalımı kestirmede başarılıdır (97).

2019 yılına gelindiğinde ise Milgrom ve arkadaşları refrakter mediastinal HL'yi öngörmeye PET radiomicsten yararlanılmasının mümkün olup olmadığını araştırmışlardır. Refrakter hastalığın önceden tahmin edilmesi tedavinin azaltılmadan devamı için önemlidir. Çalışmada 251 adet Stage I ve II HL tanılı hastanın ilk PET görüntüleri değerlendirilmiştir. Makine öğrenmesi algoritmalarından oluşturulan bir model ile metabolik tümör volümü ve toplam lezyon glikolizi gibi parametreler değerlendirilmiştir. Oluşturulan modelin öngörü gücü en yüksek beş faktörün birlikte değerlendirilmesi ile EAA: %95,2 olacak şekilde büyük bir başarıyla refrakter hastalığı tahmin edebilmiştir. Bu model erken evre HL'lerin stratifikasyonu yapılarak kişiye özel tedavi planı yapılabilmesini mümkün kılabilir (98). Bu çalışmada PET radiomics'i yapılmış olup değerlendirme FDG tutulumu ile ilgili parametreleri içermektedir. Bizim çalışmamızda farklı olarak PET/BT'lerin BT görüntüleri Radiomics analizinde kullanılmıştır.

2020 yılında Ou ve arkadaşları tarafından PET/BT görüntülerinde meme kanseri ve meme lenfomasını birbirinden ayırmaya olanak tanıyacak makine öğrenmesi algoritması hazırlanmış olup; 44 hastaya ait 65 meme nodülünde SUV ve radiomics özellikleri ile kanser-lenfoma ayırımın mümkün olup olmadığını araştırmışlardır. Klinik bilgiler, SUV, PET görüntülerinin radiomics özelliklerinin kullanılmasıyla ve klinik bilgiler ile BT görüntülerinden elde edilen radiomics özelliklerinin kullanılmasıyla EAA sırasıyla 0.806 ve 0.891 olacak şekilde meme kanseri ve lenfomanın ayırımının yapılabileceğini göstermiştir (99). Bu çalışmada hem PET hem de BT görüntülerinden elde edilen radiomics görüntülerinin kullanılmış olması ve klinik verilerle birlikte değerlendirilmesi halinde meme kanseri ile lenfomanın ayırımının yapılabilmesi çalışmayı diğerlerinden ayırmaktadır. BT görüntülerinde de radiomicsin kullanılmış olması bizim çalışmamıza benzemekle birlikte, çalışmamız meme lezyonlarını değil lenf nodlarını primer olarak değerlendirmektedir.

Mayerhoefer ve arkadaşlarının lenfoma değerlendirilmesinde radiomics özelliklerinden yararlanılarak fonksiyonel görüntüleme ile santral sinir sistemi lenfomasının glioblastom gibi diğer tümörlerden ayırt edilebileceğini, radiomics özellikleriyle prognostik öngöründe bulunulabileceğini belirtmişlerdir. Bu konuda yapılan çalışmaların birbirleriyle kıyaslanmalarının mümkün olması için görüntü rekonstrüksiyonu, post-process süreçte ve segmentasyonda standardizasyona ihtiyaç olduğunu, bu konunun çalışmaya açık olduğundan bahsetmişlerdir (100). Bizim çalışmamız radiomics özelliklerinden yararlanarak çok heterojen bir hastalık olan lenfomaların evreleme amaçlı çekilen PET/BT görüntülerinin BT radiomics özellikleri aracılığıyla HL - NHL ve B - T hücreli lenfoma ayırımında başarılı olduğunu göstermiştir. Bu konuda sınırlı çalışma mevcut olduğundan daha büyük hasta gruplarında histolojik alt gruplar ya da moleküler düzeydeki belirteçler ile radiomics özelliklerinin korelasyonu araştırılabilir.

2018 yılında Shou ve arkadaşları tarafından lenfoma alt tiplerini içeren toplam 50 lenfoma vakasının FDG PET/BT görüntülemesinde FDG alım (uptake) değeri ile hücresel proliferasyon antijeni olan Ki-67 arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Bu çalışma Ki-67 boyaması düşük, hafif, orta ve güçlü diye kategorize edilirken PET/BT görüntülerdeki FDG alımı ise ortalama SUV değerinin yarı kantitatif analizine dayanarak hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda Ki-67 ekspresyonunun FDG alımı ile, özellikle B hücreli lenfomanın farklı alt tiplerinde pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Ki-67 ile FDG alımı arasında korelasyon katsayısı nodal ve ektranodal lezyonlarda sırasıyla 0.750 ve 0.843 olarak

bulunmuştur (101). Bizim çalışmamızda ise BT radiomics parametreleri, Ki-67 proliferasyon indeksinin kantitatif tayininde ‘iyi’ tahmin yaptığı görülmüştür.

8.2 LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın en büyük kısıtlaması Hodgkin ve Non Hodgkin lenfoma ile bunların alt tiplerinin yeterli sayıda ve benzer dağılım göstermemesidir. Bunun dışında çalışmanın retrospektif olması, PET verilerinin radiomics ile değerlendirilmemesi ve görece az hasta sayısının (veri üç sete ayrıldığı için; eğitim %70, test %15, validasyon %15) olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Hasta sayısını ve alt tiplerin sayısının artması daha iyi sonuç verebilir.

8.3 SONUÇ

Malign lenfoma tanısında histopatolojik inceleme halen en değerli yöntem olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda FDG PET/BT görüntülemesindeki düşük doz BT verileri kullanılarak radiomics ile HL – NHL ayrımı ‘mükemmel’ ve B - T hücreli lenfoma ayrımı ile Ki-67 kantitatif tayini ‘iyi’ performans sergilemektedir. Çalışmamızda, HL - NHL ayrımı, B - T hücreli lenfoma ayrımı ve Ki-67 indeksi kantitatif tayini; BT görüntülerinin radiomics analizi ile yüksek doğrulukla saptanabilmekte olup, non invazif olarak klinik tanıya büyük katkı sunmaktadır. Literatürde benzer çalışma bulunmamış olup bu yöntemle çıplak gözle görülmeyen detayların radiomics ile değerlendirilmesi non invazif tanıya yardımcı olarak katkıda bulunabilir.

Kaynaklar

1. Frampas E. Lymphomas: Basic points that radiologists should know. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2013;94(2):131–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.11.006>
2. Dave S, Walsh K. Lymphomas [Internet]. Second Edi. Vol. 2, Genomic and Personalized Medicine. Elsevier Inc.; 2013. 668–674 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-382227-7.00057-4>
3. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2016;43(4):661–75.
4. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RAJ. Imaging in staging of malignant lymphoma: A systematic review. *Blood*. 2008;111(2):504–16.
5. Munakata W, Terauchi T, Maruyama D, Nagai H. Revised staging system for malignant lymphoma based on the Lugano classification. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(10):895–900.
6. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of Lymphoma Diagnosis and Management. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(2):175–98.
7. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(5):704–15.
8. Jaffe ES. Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances. *Semin Hematol* [Internet]. 2019;56(1):30–6. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.05.007>
9. Chan JKC. The new World Health Organization classification of lymphomas: The past, the present and the future. *Hematol Oncol*. 2001;19(4):129–50.
10. Nair R, Kakroo A, Bapna A, Gogia A, Vora A, Pathak A, et al. Management of Lymphomas: Consensus Document 2018 by an Indian Expert Group. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2018;34(3):398–421. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12288-018-0991-4>
11. Ann S LaCasce, MDAndrea K Ng, MD M. Hodgkin lymphoma: Epidemiology and risk factors - UpToDate. 2020;35. Available from: [https://www.uptodate.com./contents/hodgkin-lymphoma-epidemiology-and-risk-factors?search=Prevalencia Lifoma Hodgkin&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3](https://www.uptodate.com./contents/hodgkin-lymphoma-epidemiology-and-risk-factors?search=Prevalencia%20Lifoma%20Hodgkin&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)

12. Khodamoradi F. Epidemiology, Incidence and Mortality of Hodgkin's cancer in the world and its relation with development. *World Cancer Res J.* 2018;10(3):563–70.
13. Gallamini A, Hutchings M, Ramadan S. Clinical presentation and staging of Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* [Internet]. 2016;53(3):148–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.05.005>
14. Pinkerton R. Hodgkin lymphoma. *Evidence-Based Pediatr Oncol Third Ed* [Internet]. 2013;105–15. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/201886-overview#a3>
15. S A Pileri, S Ascani, L Leoncini, E Sabbatini, P L Zinzani, P P Piccaluga, A Pileri Jr, M Giunti, B Falini, G B Bolis HS. Hodgkin's lymphoma : the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol.* 2002;55:162–76.
16. Lynch RC, Gratzinger D, Advani RH. Clinical Impact of the 2016 Update to the WHO Lymphoma Classification. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(7).
17. King RL, Howard MT, Bagg A. Hodgkin lymphoma: Pathology, pathogenesis, and a plethora of potential prognostic predictors. *Adv Anat Pathol.* 2014;21(1):12–25.
18. Piccaluga PP, Agostinelli C, Gazzola A, Tripodo C, Bacci F, Sabbatini E, et al. Pathobiology of Hodgkin lymphoma. *Adv Hematol.* 2011;2011.
19. Eberle FC, Mani H, Jaffe ES. Histopathology of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J.* 2009;15(2):129–37.
20. Ann S LaCasce, MDAndrea K Ng, MD, MPHJon C Aster M. Clinical presentation and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma in adults - UpToDate. 22 Enero [Internet]. 2020;20. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults?search=Linfoma Hodgkin&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults?search=Linfoma%20Hodgkin&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
21. 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(27):3059–67.
22. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2019;184(1):45–59.
23. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015;90(11):1574–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.005>
24. LaCasce AS, Ng AK. Pretreatment evaluation, staging, and treatment stratification of

- classic Hodgkin lymphoma. UpToDate [Internet]. 2019;1–24. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pretreatment-evaluation-staging-and-treatment-stratification-of-classic-hodgkin-lymphoma?sectionName=Bsymptoms&search=lymphoma&topicRef=6246&anchor=H379055322&source=see_link#H379055322
25. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schöder H, Rademaker J. Imaging for staging and response assessment in lymphoma. *Radiology*. 2015;276(2):323–38.
 26. Florian Moog et al. Lymphoma : Role of Whole-Body FDG PET in Nodal Staging. *Nucl Med*. 1997;795–800.
 27. Ro W, Schwaiger M. Monitoring of Patients with Lymphoma. 1998;1(2):101–10.
 28. Stokkel MPM, Draisma A, Pauwels EKJ. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001;127(5):278–85.
 29. Viamonte M, Johnson RE. Report of the Committee on Hodgkin’s Disease Staging Procedures. *Cancer Res*. 1994;31(11):1862–3.
 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(11):1630–6.
 31. Kanoun S, Rossi C, Casasnovas O. [18F]FDG-PET/CT in hodgkin lymphoma: Current usefulness and perspectives. *Cancers (Basel)*. 2018;10(5):1–11.
 32. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin’s disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506–14.
 33. C. S. Diefenbach, H. Li, F. Hong, L. I. Gordon, R. I. Fisher, N. L. Bartlett, M. Crump, R. D. Gascoyne, H. Wagner Jr, P. J. Stiff, B. D. Cheson, D. A. Stewart, B. S. Kahl, J. W. Friedberg, K. A. Blum, T. M. Habermann, J. M. Tuscano, R. T. Hoppe, S. J. Hor and RHA. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for Advanced Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(3):549–62.
 34. www.thd.org.tr. Lenfoma Tanı ve tedavi kılavuzu. 2018.
 35. Canellos GP, Rosenberg SA, Friedberg JW, Lister TA, DeVita VT. Treatment of Hodgkin lymphoma: A 50-Year perspective. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):163–8.
 36. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin’s disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386–95.
 37. Mendler JH, Friedberg JW. Salvage Therapy in Hodgkin’s Lymphoma. *Oncologist*.

- 2009;14(4):425–32.
38. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: Results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Am Soc Hematol*. 2003;101(2):420–4.
 39. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(August 2002):v83–90.
 40. Brian C.-H. Chiu and Ningqi Hou. Epidemiology and Etiology of Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2015;165:1–25.
 41. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma - A review. *Acta Oncol (Madr)*. 2006;45(3):258–71.
 42. Şeker M, Meng A, Bilici A, Ustaalioglu BB, Kefeli U, Özşeker NI, et al. Evaluation of Hodgkin lymphoma cases and determination of prognostic factors. *Turk Onkol Derg*. 2011;26(3):108–14.
 43. Skrabek P, Turner D, Seftel M. Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphoma. *Transfus Apher Sci [Internet]*. 2013;49(2):133–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.07.014>
 44. Farmanfarma KK, Kiasara SH, Hassanipour S, Salehiniya H. Non-Hodgkin's Lymphoma in the World : an Epidemiological Review. 2020;1–6.
 45. Arnold S, Freedman ASL. Non-Hodgkin 's Lymphoma. *Holland-Frei Cancer Med*. 2019;1(Mcl):2016.
 46. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Expert Rev Hematol [Internet]*. 2017;10(5):405–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1318053>
 47. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet [Internet]*. 2012;380(9844):848–57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60605-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60605-9)
 48. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *blood J*. 2017;127(20):453–62.
 49. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780–95.

50. Jonathan W. Friedberg. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;23(1):1–7.
51. Ferhanoglu B. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar-Klinik ve Tedavi. *Türk Hematol Dern Klin Ortak Lenfoma Kursu.* (3):54–62.
52. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology.* 2018;50(1):74–87.
53. Becnel MR, Nastoupil LJ. Follicular Lymphoma: Past, Present, and Future. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(7).
54. Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Yoshino T. Pathology of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2014;54(1):3–9.
55. Luminari S, Bellei M, Biasoli I, Federico M. Follicular lymphoma - treatment and prognostic factors. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(1):54–9.
56. Choi SM, O'Malley DP. Diagnostically relevant updates to the 2017 WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Diagn Pathol [Internet].* 2018;37:67–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.09.011>
57. Andrew D. Zelenetz et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2015: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw [Internet].* 2015;47(3):549–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841457/>
58. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. *Expert Rev Hematol [Internet].* 2017;10(2):137–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2017.1270203>
59. Good DJ, Gascoyne RD. Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am [Internet].* 2008;22(5):781–805. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2008.07.008>
60. Rule S. The modern approach to mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37(S1):66–9.
61. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(6):710–25.
62. Bosch F, Lo A, Conde E, Piris MA, B TV, Woessner S. Mantle Cell Lymphoma Presenting Features , Response to Therapy , and Prognostic Factors. *Cancer.* 1998;82:567.
63. Ming-Qing Du. MALT Lymphoma : Recent Advances in Aetiology and Molecular Genetics. *J Clin Exp Hematop.* 2007;18(6):376–9.

64. Linch DC. Burkitt lymphoma in adults. *Br J Haematol*. 2012;156(6):693–703.
65. Dunleavy K, Little RF, Wilson WH. Update on Burkitt Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(6):1333–43.
66. Čubranić A, Golčić M, Fučkar-čupić D, Brozović B, Gajski D, Brumini I. Burkitt lymphoma in gastrointestinal tract: A report of two cases. *Acta Clin Croat*. 2019;58(2):386–90.
67. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: The clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1163–72.
68. Tom Anderson et al. Malignant lymphoma. *Cancer*. 1982;67(6):386–9.
69. Cardona DM, Layne A, Lagoo AS. Lymphomas of the gastro-intestinal tract - Pathophysiology, pathology, and differential diagnosis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2020;(1):1–13.
70. Rosenthal MA, Issa S. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Brain Tumors*. 2012;67(3):779–806.
71. Lokesh KN, Sathyanarayanan V, Lakshmaiah Kuntegowdanahalli C, Suresh TM, Dasappa L, Kanakasetty GBK. Primary Diffuse large B-Cell lymphoma of testis: A single centre experience and review of literature. *Urol Ann*. 2014;6(3):231–4.
72. Parissis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. *J Cardiothorac Surg [Internet]*. 2011;6(1):23. Available from: <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/6/1/23>
73. Salmon JS, Thompson MA, Arildsen RC, Greer JP. Non-Hodgkin's lymphoma involving the liver: Clinical and therapeutic considerations. *Clin Lymphoma Myeloma [Internet]*. 2006;6(4):273–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CLM.2006.n.001>
74. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet [Internet]*. 2017;390(10091):298–310. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2)
75. Fadilah SAW. Fundamentals of the management of non-Hodgkin lymphoma. *Med J Malaysia*. 2009;64(4):333–40.
76. 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(27):3048–58.

77. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer J Clin*. 2005;
78. El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for Staging; Past, Present, and Future. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2018;48(1):4–16. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.09.001>
79. Barışta İ. Folliküler Lenfoma , Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoması , Nodal Marjinal Zon Lenfoması , Splenik Marjinal Zon Lenfoması , Lenfoplazmasitik Lenfoma. *Türk Hematol Dern Klin Ortak Lenfoma Kursu*. :47–53.
80. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1087–97.
81. Armitage JO, Cheson BD. Interpretation of clinical trials in diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1988;6(8):1335–47.
82. Connors JM. Non-hodgkin lymphoma: The clinician’s perspective—a view from the receiving end. *Mod Pathol*. 2013;26:111–8.
83. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin’s disease: A randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065–71.
84. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):563–77.
85. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, Schabath MB, et al. QIN “Radiomics: The Process and the Challenges.” 2013;30(9):1234–48.
86. Kassner A, Thornhill RE. Texture analysis: A review of neurologic MR imaging applications. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(5):809–16.
87. Andrés Larroza VB and DM. Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. In: *Intech* [Internet]. 2016. p. 13. Available from: <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
88. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S, Initiative for the IBS. The image biomarker standardisation initiative. *CancerData* [Internet]. 2016;41(2):366–73. Available from: <https://www.cancerdata.org/resource/doi:10.17195/candat.2016.08.1>
89. Vishwa Parekh MAJ. Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2016;1(2):207–26.
90. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani D V., Pickhardt PJ. CT texture analysis: Definitions, applications, biologic correlates, and challenges. *Radiographics*.

- 2017;37(5):1483–503.
91. Gonzalez RC, Woods RE, Masters BR. Digital Image Processing, Third Edition. Vol. 14, Journal of Biomedical Optics. 2009. 029901 p.
 92. Parsad NM. Deep Learning in Medical Imaging V. 2018;4–9. Available from: <https://medium.com/datadriveninvestor/deep-learning-in-medical-imaging-3c1008431aaf>
 93. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. J Chiropr Med [Internet]. 2016;15(2):155–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
 94. Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso. J R Stat Soc Ser B. 1996;58(1):267–88.
 95. Shao TT, Yu LJ, Li YC, Chen M. Density and suv ratios from pet/ct in the detection of mediastinal lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. Chinese J Lung Cancer. 2015;18(3):155–60.
 96. Flechsig P, Walker C, Kratochwil C, König L, Iagura A, Moltz J, et al. Role of CT Density in PET/CT-Based Assessment of Lymphoma. Vol. 20, Molecular Imaging and Biology. Molecular Imaging and Biology; 2018. p. 641–9.
 97. Parvez A, Tau N, Hussey D, Maganti M, Metser U. 18F-FDG PET/CT metabolic tumor parameters and radiomics features in aggressive non-Hodgkin's lymphoma as predictors of treatment outcome and survival. Ann Nucl Med [Internet]. 2018;32(6):410–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-018-1260-1>
 98. Milgrom SA, Elhalawani H, Lee J, Wang Q, Mohamed ASR, Dabaja BS, et al. A PET Radiomics Model to Predict Refractory Mediastinal Hodgkin Lymphoma. Sci Rep. 2019;9(1):1–8.
 99. Ou X, Zhang J, Wang J, Pang F, Wang Y, Wei X, et al. Radiomics based on 18F-FDG PET/CT could differentiate breast carcinoma from breast lymphoma using machine-learning approach: A preliminary study. Cancer Med. 2020;9(2):496–506.
 100. Mayerhoefer ME, Umutlu L, Schöder H. Functional imaging using radiomic features in assessment of lymphoma. Methods [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.020>
 101. Shou Y, Lu J, Chen T, Ma D, Tong L. Correlation of fluorodeoxyglucose uptake and tumor-proliferating antigen Ki-67 in lymphomas. J Cancer Res Ther. 2012;8(1):96–102.

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 10.06.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hodgkin ve Non hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda PET görüntülemenin BT Verileri Kullanılarak Radiomics Analizi ile Patolojik Subtiplerin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
TELEFON	216 570 91 90
FAKS	216 565 55 26
E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr. Üyesi Başak Atalay			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	RADYOLOJİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	FAZ 2	☐
		FAZ 3	☐	FAZ 4	☐
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	İlaç dışı klinik araştırma	☐	
	Retrospektif	☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0360	Tarih: 10.06.2020			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 10.06.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hodgkin ve Non hodgkin Lenfoma Tanılı Hastalarda PET görüntülemenin BT Verileri Kullanılarak Radiomics Analizi ile Patolojik Subtiplerin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER