

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DUAL FAZ (DUAL TIME) PET/BT 'NİN LENFOMA TANISI ALMIŞ
HASTALARDA TEDAVİYE YANITI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Esra ÇİFTÇİ

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DUAL FAZ (DUAL TIME) PET/BT 'NİN LENFOMA TANISI ALMIŞ
HASTALARDA TEDAVİYE YANITI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Esra ÇİFTÇİ

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Serkan İŞGÖREN
Anabilim Dalı Başkanı: Doç. Dr. Hakan DEMİR

Etik Proje No: KOU KAEK2012/146

Karar Tarih-No: 04.12.2012-16/7

2014

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda gerek uzmanlık eğitimim boyunca, gerekse tez çalışmalarım sırasında benden bilgisini, desteğini, hoşgörüsünü ve vaktini esirgemeyen çok değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Hakan DEMİR'e, Doç. Dr. Serkan İŞGÖREN'e ve Yrd. Doç. Dr. Gözde DAĞLIÖZ GÖRÜR'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Tez çalışmamın ilerleme aşamalarında fikirlerini, anlayışını, vaktini ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Serkan İŞGÖREN'e ayrıca teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın istatistik analizlerinde bana büyük yardımı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Sayın Doç. Dr. Canan BAYDEMİR'e vaktini ve yardımlarını sunduğu için ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, yardımlarını esirgemeyen asistan ve teknisyen arkadaşlarıma, hemşirelerimize, tüm sıkıntı ve gergin anlarımı sabırla dinleyen ve destek olan, idari işlerimizin çözümlenmesinde büyük emeği olan değerli sekreterimiz ve arkadaşım Pınar'a ve yardımcı sağlık personellerimize sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Daima sevgisi, hoşgörüsü ve sonsuz desteğiyle her zaman yanımda olan çok değerli eşim Dr. Seyfettin ÇİFTÇİ 'ye tüm içtenliğimle teşekkür ediyorum.

Dr. Esra ÇİFTÇİ

Kocaeli- 2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLOLAR DİZİNİ	VIII
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.NON-HODGKİN LENFOMA (NHL).....	4
2.1.1. NHL Tanımı, Biyolojisi ve Etiolojisi.....	4
2.1.2. NHL histopatolojik Sınıflaması	7
2.1.3. NHL Epidemiyolojisi	11
2.1.4. NHL tanısı.....	12
2.1.5. Non-Hodgkin Lenfoma/Hodgkin Lenfoma evrelemesi	13
2.1.6. Non-Hodgkin Lenfoma Tedavisi	15
2.2. HODGKİN LENFOMA (HL).....	17
2.2.1. Hodgkin Lenfoma Epidemiyoloji ve Etiolojisi.....	17
2.2.2. Hodgkin Lenfoma Tanısı ve Histopatolojik Sınıflaması.....	17
2.2.3. Hodgkin Lenfoma Tedavisi.....	20
2.3. LENFOMADA PROGNOZA VE SAĞ KALIM SÜRESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER.....	20
2.3.1. NHL’da Prognoza ve Sağ Kalım Süresine Etki Eden Faktörler	21
2.3.2. HL’da Prognoza ve Sağ Kalım Süresine Etki Eden Faktörler	24
2.4. LENFOMADA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	26
2.4.1. Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri	26
2.4.2. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri.....	28
2.4.2.1. Galium-67 Sintigrafisi.....	28
2.4.2.2. PET/BT.....	30
2.4.2.2.1 F18-FDG’nin Hücrelerde Tutulum Mekanizması.....	33
2.4.2.2.2. Standart Uptake Değeri (SUV)	35
2.4.2.2.3. Total Glikolitik Aktivite (TGA).....	36

2.5. LENFOMADA NODAL VE EKTRANODAL TUTULUMU BELİRLEMEDE F18-FDG PET/BT KULLANIMI	37
2.6. LENFOMADA TEDAVİ YANIT DEĞERLENDİRMEDE PET/BT	40
2.7. LENFOMADA İNTERİM PET/BT'NİN REKÜRRENS, TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ BELİRLENMESİNDEKİ ÖNEMİ	44
2.8. LENFOMADA EVRELEMEDE VE TEDAVİYİ DEĞERLENDİRMEDE DUAL FAZ F ¹⁸ -FDG PET/BT UYGULANMASININ ÖNEMİ	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. ÇALIŞMA PLANI VE HASTALAR	48
3.2. İLK SIRA TEDAVİ PROTOKOLLERİ	49
3.3. PET/BT GÖRÜNTÜLEME	49
3.4. PET/BT DEĞERLENDİRME PROTOKOLÜ	50
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	52
4. BULGULAR	54
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ VE HİSTOPATOLOJİK ALT TIPLERİ ÖZELLİKLERİ	54
4.2. LEZYONLARIN HİSTOPATOLOJİK ALT TIPLERİNE GÖRE DAĞILIM ÖZELLİKLERİ	55
4.3. LEZYON BAZLI DEĞERLENDİRMELER.....	60
4.3.1. Histopatolojik Alt Tipler Arasında Lezyon Bazlı PET/BT Değişkenlerinin Karşılaştırılması	60
4.3.2. Lezyon Bazlı Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi ve PET/BT Değişkenleri ile Karşılaştırılması	62
4.4. HASTA BAZLI DEĞERLENDİRME.....	68
4.4.1. Histopatolojik Alt Tipler Arasında Hasta Bazlı PET/BT Değişkenlerinin Karşılaştırılması	68
4.4.2. Hasta Bazlı Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi ve PET/BT Değişkenleri ile Karşılaştırılması	70
4.5. PARSİYEL YANIT GÖSTEREN LEZYONLARIN ÖZELLİKLERİ	73
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	89
7. ÖZET.....	91
8. ABSTRACT	92
9. KAYNAKLAR:	93

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABVD	: Adriamisin (Doksorubisin), Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
ALP	: Alkalen Fosfataz
BCL-2 gene	: B-cell lymphoma-2 geni
BGO	: Bizmut Germanat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CHOP	: Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon
CRP	: C-Reaktif Protein
CVP	: Siklofosfamid, Vincristin, Prednisolon
DBBHL	: Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma
DHAP	: Dexametazon, Cisplatin, Cytarabine
EBV	: Epstein Bar Virüs
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group (Doğu Onkoloji Grubu)
EN	: Ekstranodal
EORTC	: European Organization For Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavisi Organizasyonu)
EPOCH	: Etoposid, prednizon, vincristin, siklofosfamid, doxorubisin
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
F18-FDG PET/BT	: Flor 18- Fluoro-deoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
FL	: Foliküler Lenfoma
FLIPI	: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks)
GELF	: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GLUT	: Glikoz taşıyıcı transmembran protein
GSO	: Gadolinium Oksiortosilikat
Hb	: Hemoglobin
HL	: Hodgkin Lenfoma
HCV	: Hepatid C virüsü
HTLV	: Human T-cell lymphotropic virus (İnsan T hücreli lenfotropik virüsü)

ICE	: İfosfamid, Carboplatin, Etoposid
IFRT	: Involved field Radiotherapy (Tutulmuş alan radyoterapisi)
IHP	: International Harmonization Project (Uluslararası uyumlaştırma Projesi)
IPI	: International Prognostic Index (Uluslararası prognostik indeks)
IPS	: International Prognostic Score (Uluslararası Prognostik Skor)
IPTCLP	: International Peripheral T cell Lymphoma Project (Uluslararası Periferik T hücreli Lenfoma Projesi)
IVS	:International validation study for interim PET in Hodgkin Lymphoma (Hodgkin Lenfoma için İnterim PET kullanılmasının uluslararası geçerlilik Çalışması)
IWG	: Internatinal Working Group (Uluslararası çalışma grubu)
KHDAC	: Küçük Hücre dışı Akciğer Kanseri
Kİ	: Kemik iliği
KLL	: Kronik Lenfositik Lenfoma
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LF	: Lenfositten fakir klasik Hodgkin Lenfoma
LSO	: Lutesyum Oksiortosilikat
MALT	: Mucosa-associated lymphoid tissue (Mukoza ilişkili lenfoid doku)
mCi	: Milicuri
MCL	: Mantle Hücreli Lenfoma
MH-HL	: Mikst Hücreli Hodgkin Lenfoma
MZL	: Marjinal Zon Lenfoma
MINE	: Mesna, ifosfomid, mitoksantron, etoposid
MIPI	: Mantle Hücreli LenfomaUluslararası Prognostik İndeksi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	: Metabolik Tümör Volüm
MVP	: Metabolik Volume Product
N	: Nodal
NK	: Natural Killer (Doğal öldürücü)

NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NLB-HL	: Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma
NS- HL	: Nodüler Sklerozan tip Hodgkin Lenfoma
PFS	: Progression-free survival (progresyonsuz sağkalm)
PH	: Progrese Hastalık
PY	: Parsiyel Yanıt
PTHL	: Periferel T hücreli Lenfoma
RATHL	:Risk-adapted therapy for Hodgkin Lymphoma (Hodgkin lenfoma için Risk-adapte edilmiş tedavi)
REAL	: Revised European American Classification (Yenilenmiş Avrupa Amerika Sınıflaması)
RI	: Retention Index (Retansiyon indeksi)
ROI	: Region of Interest (İlgi Alanı)
RS hücresi	: Reed Stenberg hücresi
SH	: Stabil Hastalık
SLL	: Small Lymphositic Lymphoma (Küçük Lenfositik Lenfoma)
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography (Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi)
Stanford V	: Doxorubisin, vinblastin, metchlorothamine, etoposid, vincristin, bleomycin, prednizon kemoterapisi
SUVmax	:Maksimum Standardize Uptake Değeri
SUVmean	: Ortalama Standardize Uptake Değeri
TGA	: Total Glikolitik Aktivite
TLG	: Total Lesion Glycolysis (Total lezyon Glikolizi)
TVMTV	: Tüm vücut Metabolik tumor volume
TVSUVmax	: Tüm vücut maksimum standardize uptake değeri
TVTGA	: Tüm vücut total glikolitik aktivite
TY	:Tam Yanıt
TYd	: Doğrulanmamış Tam Yanıt
USG	: Ultrason
WF	: Working Formulation
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1. B hücre farklılaşması ve oluşan lenfoma tipleri.....	4
Şekil 2. Lenfomada foliküler (nodüler) ve diffüz histolojik kalıplar	7
Şekil 3. Evreleme için Lenf Nodu Bölgeleri	15
Şekil 5. L&H (patlamış mısır) hücresi	19
Şekil 4. RS hücresi	19
Şekil 6. HL tanılı hastada boyun ve mediastende patolojik Ga-67 tutulumları; kemik iliğinde, karaciğer ve dalakta fizyolojik Ga-67 tutulumları.....	29
Şekil 7. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki detektör halkalarca algılanması	31
Şekil 8. FDG'nin glikoza benzer şekilde hücre içine alınması	34
Şekil 9. Lezyon Bazlı Tedaviye Tam Yanıt ve Parsiyel Yanıt durumuna göre PET/BT Değişkenlerinin ROC analizi	67
Şekil 10. Hasta Bazlı Tedaviye Tam Yanıt ve Parsiyel Yanıt durumuna göre Δ TVTGA değişkeninin ROC analizi	73

Tablo 1. Non-Hodgkin lenfoma'da görülen kromozomal translokasyonlar	6
Tablo 2. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler	8
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü NHL Sınıflaması ve Görülme Sıklıkları	9
Tablo 4. Biyolojik Davranışlarına Göre Lenfomalar	11
Tablo 5. Ann Arbor Evreleme Sistemi	14
Tablo 6. GELF kriterlerine göre tedaviye başlama endikasyonları	16
Tablo 7. HL'nin histolojik (WHO) sınıflaması, Görünümleri ve Sıklığı	18
Tablo 8. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans durumu	22
Tablo 9. Uluslararası Prognostik indeks (IPI)	22
Tablo 10. Yaşa göre ayarlanmış IPI (aa-IPI) (≤ 60 yaş hastalar için)	22
Tablo 11. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)	23
Tablo 12. HL'da Prognostik Risk Sınıflaması- Erken Evre Hastalıkta Kötü Prognostik (EORTC) Kriterleri	25
Tablo 13. HL'da ileri evre hastalıkta kötü prognostik (IPS) kriterler	25
Tablo 14. En sık kullanılan pozitron yayan radyonüklidler	32
Tablo 15. HL & NHL'da farklı histopatolojik tiplerin FDG tutma özellikleri	38
Tablo 16. NL ve NHL'da Evreleme, Yeniden evreleme ve EN tutulumlarını göstermede Kontrastlı BT ve PET/BT'nin Sensitivite ve Spesifiteleri	39
Tablo 17. Lenfomalar için yanıt kriterleri (<i>PET dahil değil</i>)	41
Tablo 18. Lenfomalar için Revize Edilmiş Yanıt Kriterleri (<i>PET dahil edilmiş</i>)	42
Tablo 19. Deauville 5PS (5-point scoring system) Kriterleri	46
Tablo 20. Hastaların Demografik Verileri ve Tanısal Histopatolojik Alt tipleri	54
Tablo 21. Lezyonların Lenfoma Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı	55
Tablo 22. Kİ tutulumunun PET/BT ve Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması	56
Tablo 23. Hastaların Lenfoma Alt Tiplerinin Bulky Lezyon Varlığına, Ekstranodal Bölge Tutulumlarına ve Evrelerine göre dağılımları	57
Tablo 24. Cinsiyete göre histopatolojik alt tiplerin ve lezyon sayı ve lokalizasyonlarının dağılımı	58
Tablo 25. Histopatolojik Alt Tipler İçinde Lezyonların Erken ve Geç SUV ve TGA Değerlerinin Değişimi Arasındaki Fark	59

Tablo 26. Histopatolojik Alt Tipler Arasında Lezyon Bazlı SUV ve TGA Değerleri Arasındaki Fark	61
Tablo 27. Histopatolojik Alt Tipler Arasında Lezyon Bazlı SUV ve TGA Değişim Değerleri Arasındaki Fark	62
Tablo 28. TY'lı 31 Hastanın TY Gösteren 817 Lezyonun, PY'lı 8 Hastanın TY Gösteren 256 Lezyonun ve PY Gösteren 30 Lezyonun PET/BT Değişkenlerinin Karşılaştırılması	63
Tablo 29. Tam Yanıt ve Parsiyel Yanıt Gösteren Lezyonların Alt Tiplere göre Dağılımları ve Bilgileri	64
Tablo 30. Lezyon Bazlı Tam Yanıt ve Parsiyel Yanıt Durumu ve Lezyonların PET/BT Parametreleri	65
Tablo 31. ROC Eğrisinde SUV ve TGA Parametreleri İçin Kesme Noktasına Göre Tedavi Yanıtını Öngörmedeki Duyarlılık, Özgüllük, PPD ve NPD	66
Tablo 32. Histopatolojik Alt Tipler Arasında Hasta Bazlı TVSUVmax ve TVTGA Değerleri Arasındaki Fark	69
Tablo 33. Hastaların Tedavi Yanıt Durumlarına Göre Bulky Lezyon Varlığına, Kİ ve Ekstranodal Bölge Tutulumlarına ve Evrelerine göre dağılımları	71
Tablo 34. Hasta Bazlı Tam Yanıt ve Parsiyel Yanıt Durumu ve Hastaların PET/BT Değişkenleri	72
Tablo 35. Parsiyel Yanıt Gösteren Hastaların Özellikleri Ve Parsiyel Yanıt İzlenen Lezyonların E&G-SUV, MTV ve TGA Değerleri.....	74
Tablo 36. Parsiyel Yanıt Gösteren Hastaların Özellikleri Ve Parsiyel Yanıt İzlenen Lezyonların E&G-SUV, MTV & TGA Değerleri (...devamı)	75

1. AMAÇ VE KAPSAM

Onkolojinin kür şansı olan malignitelerinden olan lenfomalı hastaların prognozu, hastalığın evresine, derecesine ve tedaviye yanıtına göre değişmektedir (1, 2). Yüksek klinik etkinliklerine rağmen kullanılan kemoterapi protokollerinin ve radyoterapinin uzun dönemdeki istenmeyen etkileri (sekonder maligniteler, hızlanmış ateroskleroz, pulmoner fibrozis v.b.) dengeli bir tedavi yaklaşımını gerektirmektedir. Gereğinden fazla agresif bir tedavi ile hastalar kemoterapinin gereksiz toksisitesine maruz kalırken, yetersiz tedavi durumunda ise hastalığın tekrarlama olasılığı artmaktadır (3) Hastaların takibinde doğru tedavi yaklaşımını belirleyebilmek için tümörün kemosenitivitesini, hastalığın prognozunu ve hastanın yaşam süresini tahmin etmek çok önemlidir. Bunun içinde tedaviye yanıtın izlenmesi ve relapsların erken saptanması gerekmektedir. Lenfomalarda hastalığın prognozunun tahmininde uzun yıllardır prognostik risk skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu amaçla henüz tedaviye başlanmadan elde edilen fizik muayene bulguları, laboratuvar parametreleri, görüntüleme bulguları (BT veya gerekirse USG/MRG) ve biyopsi sonuçları kullanılır. Her ne kadar prognostik risk skorlaması ile hastalığın yayılımı, prognozu ve tümörün planlanan tedaviye vereceği yanıt kabaca tahmin edilse de elde edilen sonuçlar klinikte arzulanan etkinliği sağlayamamıştır (4, 5)

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile moleküler görüntülemenin klinik pratiğe geçmesiyle birlikte onkolojik vakaların değerlendirilmesi yeni bir bakış açısı kazanmıştır. F-18 florodeoksiglikoz (FDG) PET/BT görüntülemesi lenfoma tanısı almış hastalarda evreleme, yeniden evreleme, uygun biyopsi alanını belirleme, tedavi yanıtını değerlendirme, kemosenitiviteyi belirleme ve tedavi sonrası rezidü hastalığı saptamada çok önemli yere sahip fonksiyonel görüntüleme yöntemidir (6, 7) Bu fonksiyonel görüntüleme yöntemi, özellikle tedavi sonrası erken dönemde, henüz tümör boyutunda değişiklik olmadan metabolik aktivasyondaki değişimi gösterilebilmesi nedeniyle değer kazanmaktadır. Morfolojik değişikliklerden çok metabolik aktiviteyi ortaya koyan FDG-PET ile lenfomalar dahil birçok tümörde

hastalık yaygınlığı geleneksel radyolojik görüntüleme yöntemlerine göre daha duyarlı ve daha doğru olarak ortaya konabilmektedir (8, 9) Yapılan çalışmalarda tedavi öncesinde ve sonrasında FDG tutulumunun tedaviye yanıtın ve prognozun belirlenmesinde de önemli olduğu gösterilmiştir (10) Tedavinin 1-2 siklusu sonrası (interim) PET/BT görüntülemesinde tam metabolik yanıt gösteren hastaların yaşam süresi daha uzun ve relaps oranı düşük olduğu, FDG pozitif lezyonların varlığı kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Interim PET/BT sonucuna göre hastayı daha agresif tedavi modalitelerine yönlendirmek yada tedavi protokolünü değiştirmek mümkün olabilir.

F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde lezyonun karakteri hakkında bilgi veren semikantitatif parametrelerden biri ve lezyondaki FDG tutulum oranı olan standart tutulum değeri (SUV: Standart Uptake Value) tümörün metabolik olarak aktif şekilde glikoz tutulumunu göstermektedir. Fakat SUV'un lenfomalı hastalarda tek başına yanıltıcı olabilmesi nedeniyle bu hasta grubunda yeni parametrelere ihtiyaç duyulmuştur (12, 13). Tümör yükünü en doğru şekilde yansıtacak parametreler üzerinde çalışılmaktadır (14). Lenfomada FDG tutulum yoğunluğunun etkileyen histolojik alt tip (HL ve NHL gibi), grade'i (indolent ve agresif gibi), canlı tümör hücresi oranı, tümöral hücre proliferasyon hızı, glikoz metabolizmasının upregülasyonu, tümöre özgü yolaklar, tümöral hücrelerin lokal perfüzyon hızı ve hipoksi varlığı gibi faktörler aynı histolojik alt tip içinde lezyonlar arasında heterojeniteye ve farklı tümör gradeleri arasında lezyonların metabolik aktivitelerinde çakışmalara neden olmaktadır (15). Son zamanlarda üzerinde çalışılan global hastalık yükünü değerlendiren kantitatif parametre "Total glikolitik aktivite (TGA)"dir. Bu parametre metabolik ve anatomik modalite parametrelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur (16, 17). Tedavi yanıt değerlendirmede TGA değerlerindeki değişikliğin SUV'daki değişiklikten daha fazla olduğunu ve görsel skorlama ile değerlendirilen sonuçlara daha yakın olduğu gösterilmiştir (17).

Bununla birlikte daha geç relapslara yol açan minimal reziduel hastalığı PET/BT ile tamamen ekarte etmek mümkün değildir. Ayrıca bazı durumlarda PET/BT'nin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açtığı da unutulmamalıdır. Örneğin; pnömoni, sarkoidoz, romatoid artrit gibi inflamatuvar lezyonlar, tüberküloz,

funga enfeksiyon ve apse gibi pek çok enfeksiyöz lezyonlar artmış FDG tutulumu göstererek yanlış pozitifliğe neden olabilirler. Bu durum inflamatuvar hücrelerdeki artmış glikoliz hızıyla ilgilidir (18-21). Bazı durumlarda da benign ve malign lezyonların SUVmax değerleri birbirlerine yakın olup, tanı ve yorum yapmada zorluk olabilmektedir (22, 23).

Artmış FDG tutulumunun malign bir patolojiye mi yoksa benign patolojilere mi ait olduğunu saptamaya yardımcı olmak için dual faz çalışmaları geliştirilmiştir. Dual faz çalışmalarında, ek olarak geç görüntüleme yapılmakta ve bu geç görüntülerde FDG tutulumunun devam edip etmediğine veya artış gösterip göstermediğine bakılmaktadır. Geç görüntülerde FDG tutulumunun devam etmesi veya artış göstermesi lezyonun malign karakterde olduğuna işaret eder, ancak yine de bu durum kesin değildir (24-26). Ancak FDG tutan her lezyonun biyopsi ile komfirmasyonu edilmesi mümkün olmamaktadır.

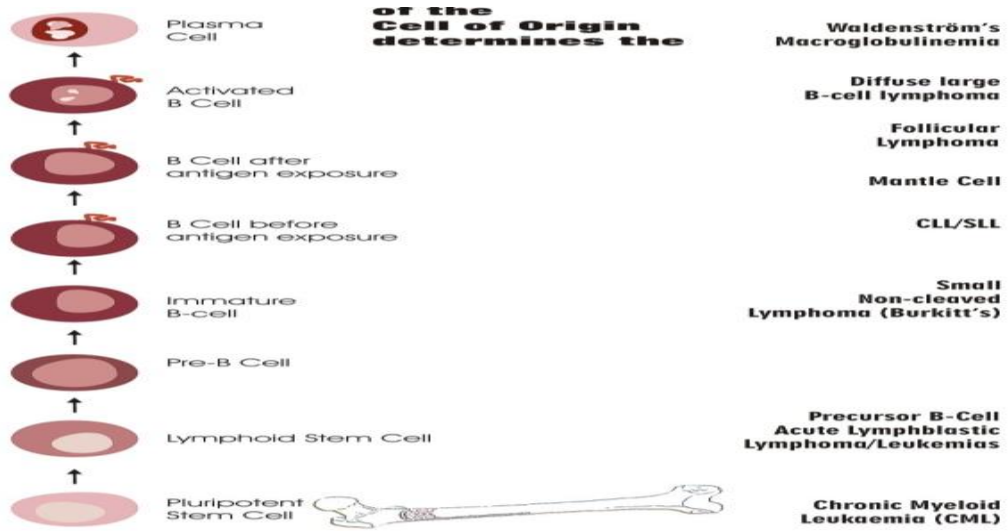
Evreleme esnasında alınan dual faz görüntülemelerden elde edilecek anlamlı kantitatif parametrelerin IPI skoruna, tedavi yanıt kriterlerine, standart tedavinin erken değerlendirilmesine ve kemorezistans hastaların öngörülmesine katkıda bulunabilir. Böylece interim PET/BT görüntülemesine gerek kalmadan evreleme esnasında dual faz görüntüleme yaparak, buradan elde edilecek kantitatif parametrelerle tedavi yanıtı öngörülüp öngörülemeyeceğini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda, biyopsi ile tanı almış HL ve NHL tanısı almış hastalara evreleme esnasında dual faz PET/BT ve ilk sıra KT sonrası interim PET/BT çekilmiş, lezyonların erken ve geç görüntüleme erken ve geç SUVmax ve tumor glikolitik aktiviteleri (TGA) ve bu değerlerin farklarının ve değişim oranlarının (Δ SUVmax, RI-SUVmax ve Δ TGA, RI-TGA) ilk sıra KT bitimi sonrasında yapılan interim PET/BT görüntülemesinin standart tedaviye yanıtı öngörmedeki rolünü lezyon bazlı ve hasta bazlı olmak üzere iki farklı şekilde araştırıldı. Aynı zamanda 3 histopatolojik alt tipin lezyonlarının metabolik aktivitelerini SUV ve TGA'ları arasında fark olup olmadığı incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NON-HODGKİN LENFOMA (NHL)

2.1.1. NHL Tanımı, Biyolojisi ve Etiolojisi

NHL'ler; B, T ve NK hücrelerden köken alan, klonal lenfoid sistem tümörleridir (27). Lenfositler, hematopoetik kök hücrelerden gelişirler ve hücre yüzey reseptörlerine göre farklı morfolojiler gösterirler (28). Lenfoid tümör hücreleri, farklılaşma aşamasında duraksamış bu öncül hücrelerin klonal çoğalmasından oluşan malign formlardır. (Şekil 1) Lenfomaların histolojik tanımlaması lenfoid ve lenfoid dışı dokuların genel yapısına dayanır (29). En sık lenf nodlarından kaynaklanmakla birlikte; dalak, timus, waldeyer halkası, kemik iliği, bağırsak-bronş mukozası gibi lenfoid dokulardan da kaynaklanabilir. Yaklaşık % 25 oranında ekstranodal kaynaklı olabilirler ve bu grupta en sık görülen MALT (mukoza ilişkili lenfoid doku) lenfomadır. Tiroit, mide, bağırsak, bronş mukozası gibi bölgelerde mukoza ilişkili lenfoid doku vardır. En sık görülen midenin MALT lenfomasıdır.



Şekil 1. B hücre farklılaşması ve oluşan lenfoma tipleri

Lenfoma oluşumunun zemininde yatan etiyolojik mekanizmalar henüz bütünüyle anlaşılamamıştır. Radyasyon, kimyasal maddeler, human T cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1), hepatit C (HCV), Epstein-Barr virusu gibi virüsler ile *Helicobacter pylori* ve *Campylobacter jejuni* gibi bakterileri kapsayan çevresel faktörler birçok NHL alt tipinde belirgin bir rol oynamaktadırlar. Etiyoloji en iyi NHL'larda gözlemlenen tekrarlayan genetik anomaliler (protoonkojenler, sinyal iletim faktörleri, hücre döngüsü düzenlemesi ve apoptoz yollarını ilgilendiren translokasyon ve mutasyonlar) yardımıyla gösterilebilir.

Kromozomal translokasyonlar NHL olgularının %90'ında gösterilmiştir. NHL'lardaki kromozomal translokasyonlar, moleküler düzeyde eşlik eden kromozomal kayıplar ve mutasyonlar olsun olmasın, protoonkogenlerin aktivasyonunu veya tümör supresör genlerin inaktivasyonunu hızlandırır (28). Bu durumun iki istisnası vardır: T-hücreli anaplastik büyük hücreli lenfomada t(2;5) ve MALT lenfomada t(11;18) translokasyonları kimerik proteinleri kodlayan gen füzyonlarına neden olur (30, 31). NHL ile ilişkili en iyi bilinen gen anomalisi Bcl-2 geni anomalisi ve buna neden olan translokasyon t(14;18)(q32;q21) olup folliküler lenfomaların %85'inde, DBBHL'ların %28'inde bulunur (32-34). Bu translokasyon kromozom 18'deki bcl-2 geninin kromozom 14'de lokalize ağır zincir bölgesine eklenmesine böylece programlı hücre ölümünün (apoptoz) engellenmesine neden olur. Bu genin lenfomalarda aşırı ekspresyonu hücrelerin yaşam süresinin uzamasına ve birikmelerine yol açar. BCL-2 ekspresyonu kötü genel sağ kalım süresi ile de ilişkilidir. Mantle hücreli lenfoma (MCL) ile ilişkili t(11;14)(q13;q32) translokasyonu hücre proliferasyonuna yol açan bcl-1 over ekspresyonu ve kontrolsüz hücre çoğalmasıyla ilişkili olan hücre siklus proteini cyclin D1 disregule ekspresyonu ile sonuçlanır. Cyclin D1 ekspresyonu MCL ile kronik lenfositik lösemi (KLL) ayırımında önemli bir faktördür. Bcl-6 veya myc genlerini içeren moleküler rearanjmanlar DBBHL ve Burkitt lenfomada sık görülür. CD10 ekspresyonu folliküler lenfomayı (FL) marginal zon lenfomadan (MZL) ayırır. Ayrıca folliküler lenfomalar ve high grade lenfomalarda Ki 67 proliferasyon indeksi prognozu belirleyen bir faktördür (35). Bu translokasyonlar spesifik bir NHL tipinin rekurrensi ile karakterizedir (Tablo1).

Tablo 1. Non-Hodgkin lenfoma’da görülen kromozomal translokasyonlar

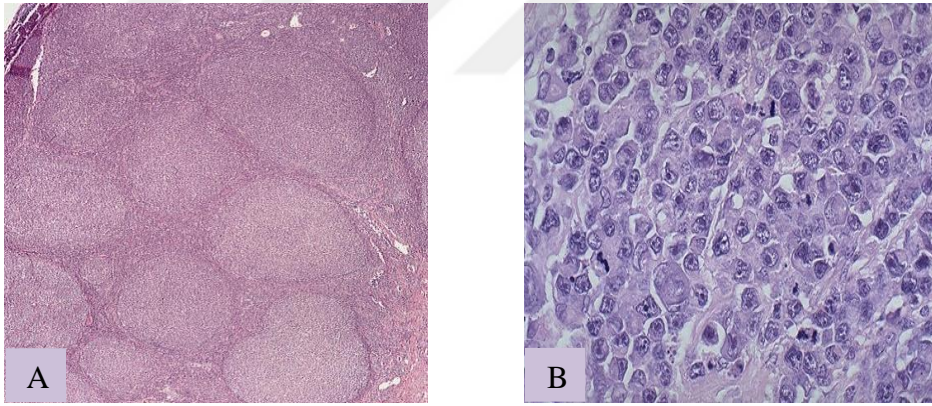
NHL Histolojik tip	Translokasyon	Etkilenme yüzdesi	Proto-onkogen	Mekanizma	Protoonkogen fonksiyonu
Lenfoblastik lenfoma	t(9:14)(p13;q32)	%50	PAX5	Transkripsiyonal deregülasyon	B hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu düzenleyen transkripsiyon faktör
Foliküler lenfoma	t(14:18)(q32;q21) t(2:18)(p11;q21) t(18:22)(q21;q11)	%80-90	BCL2	Transkripsiyonal deregülasyon	Apoptozisin negatif düzenleyicisi
Mantle hücreli lenfoma	t(11:14)(q13;q32)	%70	BC1/cyclinD1	Transkripsiyonal deregülasyon	Hücre siklus düzenleyicisi
Malt lenfoma	t(11:18)(q21;q21) t(1:14)(p22;q32)	%50 nadir	API2/MLT BCL10	Füzyon protein Transkripsiyonal deregülasyon	Antiapoptozis Antiapoptozis?
DBBHL	der(3)(q27)	%35	BCL6	Transkripsiyonal deregülasyon	Transkripsiyonel repressor
Burkitt’s lenfoma	t(8:14)(q24;q32) t(2:8)(p11;p24) t(8:22)(q24;q11)	%80 %15 %5	c-MYC	Transkripsiyonal deregülasyon	Proliferasyonu ve büyümeyi düzenleyen transkripsiyon faktör
Anaplastik büyük T hücreli lenfoma	t(2:5)(p23;q35)	%60 erişkin %85 çocuk	NPM/ALK	Füzyon proteini	ALK bir tirozin kinazdır

Yakın akrabalarda NHL ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların varlığı NHL gelişme riskinde 1.7- 3.5 kat risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu durumun, genetik yatkınlıkla veya benzer çevresel etkenlere maruziyet ile ilişkili olup olmadığı arasındaki ayırım net değildir. Doğumsal bağışıklık sistemi yetmezlikleri, ataksi telenjektazi, Wiscott Aldridge sendromu, subakut kombine bağışıklık sistemi yetmezliği ve X’e bağlı lenfoproliferatif sendromlar artmış agresif lenfoma gelişme riski ile ilişkilidir. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu

gibi otoimmün hastalıklarda ve çölyak hastalığında NHL görülme sıklığı artmıştır. Bu artış; kullanılan bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerden çok, otoimmün süreçlerde devam eden yangısal durumun ve bozulmuş T hücre fonksiyonlarının neden olduğu lenfoma gelişme riskinde artış ile açıklanmaktadır. İnsidansın artması, bağışıklık yetersizliği durumlarıyla ilişkili olmaları ve tedavideki gelişmeler lenfomalarda kesin tanının ve etkili tedavinin önemini artırmıştır (29).

2.1.2 NHL histopatolojik Sınıflaması

Lenfomalar klinik ve patolojik olarak çok heterojen hastalıklardır. Dolayısıyla histopatolojik sınıflama; lenfomaların biyolojik davranışlarının, prognozlarının ve tedavi protokollerinin standardizasyonu için önemlidir. En yararlı histolojik bulgu, nodüler (veya foliküler) morfoloji ile diffüz morfolojinin birbirinden ayırılmasıdır (29) (şekil 2). Lenfomaları sınıflamada önerilen sistemler ise Tablo 2’de verilmiştir.



Şekil 2. Lenfomada foliküler (nodüler) ve diffüz histolojik kalıplar

Küçük büyütme altında incelenen lenf düşümü kesitinde , foliküler/nodüler (küçük hücreli) lenfomada folikül yapısının tipik olarak bozulduğu görülmektedir (A). Diffüz büyük B hücreli lenfomanın yüksek büyütme altındaki görünümü (B). Çekirdekleri belirgin iri lenfositlerden meydana gelen bir infiltrasyonun (malign B hücreleri) daha küçük bir reaktif ufak lenfosit topluluğunu gölgede bıraktığı izlenmektedir.

Tablo 2. Malign lenfomaların sınıflamasında kullanılan sistemler

Rappaport (1956)
Lukes-Collins (1966)
Kiel (1974)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (1976)
International Working Formulation (1982)
REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması) (1994)
WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması (2001)

Tüm bu sistemlerin ortak özellikleri; nodüler, foliküler ve küçük lenfoid hücre morfolojisinin yavaş seyir gösteren (iyi prognoz) hastalık ile ilişkili olması; blastik hücre ve büyük hücrelerin ise kötü prognoz ile ilişkili olmasıdır (29). Eski sınıflamaların patoloğlar ve klinisyenler arasında ortak tanımlama oluşturamaması ve yayınlanan çalışmaları yorumlamada güçlükler çıkarması nedeniyle sürekli yeni sınıflamaların yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Yıllar içerisinde Rappaport, Lukes-Collins, Kiel ve son olarak da International Working Formulation (WF) gibi çeşitli lenfoma sınıflandırmaları geliştirilmiştir. Bu sistemler neredeyse tamamen morfolojik kriterlere dayanırlar. WF'de farklı olarak, çeşitli lenfomalar klinik davranışlarına göre düşük, orta ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılmıştır. İmmünojenetik, genotipik, sitogenetik, klinik ve prognostik özellikler kullanılarak daha iyi tanımlamaların yapılması, nodal ve ektranodal ayrımının yapılması ve yeni belirteçlerin eklenmesi ile Yenilenmiş Avrupa Amerika Sınıflaması (Revised European American Classification- REAL) sınıflanması oluşturulmuştur. Son olarak da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması yapılmıştır. WHO Sınıflaması, yeni bir sınıflama sistemi değildir. REAL sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi ve REAL sınıflamasında yeterli veri olmadığı için tahmini olarak belirtilen tanımların kesinleştirilmesi ile oluşturulmuştur.

WHO sistemi lenfomaları patolojik, immunfenotipik ve genetik özelliklerine göre tanımlamaktadır. WHO sınıflaması ve NHL'ların görülme sıklıkları Tablo 3'de özetlenmiştir (36).

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü NHL Sınıflaması ve Görülme Sıklıkları ⁽³⁶⁾

NHL tipi	Sıklık (%) *
Prekürsor B Hücreli Neoplazmlar	
Prekürsor B lenfoblastik lösemi/lenfoma (prekürsor B hücreli lenfoblastik lösemi)	
Matur (periferal) B Hücreli Neoplaziler	
Kronik lenfositik lösemi/ B hücreli küçük lenfositik lenfoma	7
B hücreli prolenfositik lösemi	
Lenfoplazmositik lenfoma	1
Splenik marginal zon B hücreli lenfoma	
Hairy cell lösemi	
Plazma hücreli myelom/plazmositom	
Ekstranodal marginal zon B lenfoma (MALT lenfoma)	8
Nodal marginal zon B lenfoma	2
Foliküler lenfoma	22
Mantle hücreli lenfoma	6
Diffüz Büyük B hücreli lenfoma	33
Burkitt's lenfoma/lösemi	2
T Hücreli ve NK Hücreli Neoplazmlar	
Prekürsor T Hücreli Neoplazm	
Prekürsor T lenfoblastik lösemi/lenfoma (prekürsor T hücreli akut lenfoblastik lösemi)	2
Blastoid NK hücreli lenfoma	
Matur (periferal) T Hücreli Neoplazmlar	8
T hücreli prolenfositik lösemi	
T hücreli large granuler lenfositik lösemi	
Agresif NK hücreli lösemi	
Adult T hücreli lösemi/lenfoma (HTLV1 pozitif)	
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma (nazal tip)	
Enteropati tip T hücreli lenfoma	
Subcutan pannikulit benzeri T hücreli lenfoma	
Mycozis fungoides/sezary sendromu	
Primer kutanoz anaplastik large cell lenfoma	
Periferal T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan	
Anji-immunoblastik T hücreli lenfoma	
Primer sistemik anaplastik large cell lenfoma	2

*: Frekansı %1'in üzerindeki lenfoma yüzdesini belirtir. Yüzde belirtilmeyen diğer lenfomalar tüm lenfomaların %7'sini oluşturur.

Biyolojik davranışlarına göre NHL; indolent, agresif, yüksek derecede agresif, lokalize indolent olarak gruplandırılmıştır (37). Biyolojik davranışlarına göre NHL grupları Tablo 4’te özetlenmiştir.

İndolent lenfomalar genellikle yavaş büyüyen, ağrısız periferik lenfadenopati ile prezente olurlar. Spontan regresyonlar olabilir, bu durum enfeksiyöz kaynaklı bir lenfadenopati izlenimi uyandırdığı için tanı gecikebilir. Sıklıkla ileri yaşta görülür. Hastaların %80’ den fazlası ileri evredir. Kemik iliği ve çevresel kan tutulumu sıktır. Düşük çoğalma hızına sahiptir. Büyük hücreli lenfomaya dönüşebilirler. Lokalize indolent lenfomalar, her yaş grubunda görülebilir. Hastalık sınırlı kalmaya eğilimlidir. Tedavi ile kür sağlanabilir.

Agresif lenfomalar her yaş grubunda görülebilir. Tanı anında hastalığın yaygınlığı değişkendir. Yüksek çoğalma hızına sahiptir. Tedavi edilmediklerinde sağkalım kısadır. Tedavi ile %70- 80 tam remisyona ulaşılır. Yüksek derecede agresif lenfomalar, sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Çok hızlı ilerler, tanı anında ileri evrededir. Kemik iliği ve çevresel kan tutulumu sıktır. Kemik iliği tutulumu intermediate grade lenfomalarda %36 ve high grade lenfomalarda %18 oranında görülür. Kötü prognostiktir. Splenomegali yaklaşık %30-40 oranında görülür ancak tanı anında izole dalak tutulumu nadirdir. Santral sinir sistemi tutulumu sıktır. Sistemik B semptomları ateş, gece terlemesi, kilo kaybı daha çok agresif ya da yaygın evrede görülür. Tedavi edilmediklerinde çok hızlı ilerleme gösterirler. En sık görülen NHL tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Ortalama 60 yaş civarında görülür ve erkeklerde biraz daha sıktır. Hızlı büyüyen nodal/ekstranodal kitleler şeklinde görülür. Agresif tümörlerdir. Kombinasyon kemoterapisi ile %60–80 tam remisyona ulaşılır.

Tablo 4. Biyolojik Davranışlarına Göre Lenfomalar

İndolent Lenfomalar
Foliküler lenfoma
Küçük lenfositik lenfoma
Lenfoplazmositik lenfoma
Mantle hücreli lenfoma
Splenik marjinal zone B hücreli lenfoması
Nodal marjinal zone B hücreli lenfoması
Mikozis fungoides
T hücreli granüler lenfosit lösemi
Lokalize indolent Lenfomalar
Ekstranodal marjinal zone B hücreli lenfoma
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Agresif Lenfomalar
Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Periferel T hücreli lenfoma
Yüksek derecede Agresif Lenfomalar
Burkitt lenfoma
Lenfoblastik lenfoma

2.1.3. NHL Epidemiyolojisi

Lenfomalar malignitelerin %8'ini oluşturur (38). Maligniteler arasında görülme sıklığı 10.sıradadır. NHL insidansı; yaş, coğrafi bölge, enfeksiyöz etkenlere maruziyet, ırksal faktörler ile değişmektedir. ABD'de her yıl 55.000-60.000 yeni NHL olgusu ve hastalığa bağlı 24.000 ölüm görülmektedir (39). NHL insidansı son üç dekatta yıllık yaklaşık %3-4 oranında artış göstermektedir (39, 40). NHL insidansında artış, gelişmiş ülkelerde ve batı toplumlarında Asya ve Afrika'dan daha fazladır (41). Yaş ile birlikte NHL insidansı artmaktadır. National Cancer Enstitüsünün verilerine göre median yaş 66 olarak bildirilmiştir. 65 yaş altında insidans yüzbinde 9.4 iken, 65 yaş ve üzerinde insidans yüz binde 91.4 olarak bildirilmiştir (42) ABD ve batı ülkelerinde hastalar 6. ve 7. dekatta tanı alırken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde 4. ve 5. dekatta tanı almaktadırlar. Lenfoma insidansı her iki cinste de artmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Erkek kadın

oranı 1.5 ile 1.6 arasında, ABD'de 1.5, Avusturya'da 1.52, Çin'de 1.6 olarak bildirilmiştir (43). Tiroid lenfoması kadınlarda daha sık görülen tek lenfomadır.

NHL'nin histolojik alt tiplere göre dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Tüm lenfomalar içerisinde en sık görülen histopatolojik tiplerin sırası ile DBBHL (%28), Multiple myelom başta olmak üzere plazma hücreli neoplasmlar (%22), Kronik Lenfositik lenfoma/Küçük Lenfositik Lenfoma (KLL/SLL) (%20), Foliküler Lenfoma (%13) olduğu bildirilmiştir (43). Beyaz ırkta DBBHL (%21), KLL/SLL (%16), plazma hücre neoplasmları (%15) ve foliküler lenfoma (%10) sıklıkta iken Siyah ırkta en sık görülen plazma hücre maligniteleri (%35) sonrasında DBBHL (%15), KLL/SLL (%13) ve foliküler lenfoma (%5), Asyalılarda ise DBBHL (%29), plazma hücre maligniteleri (%17), foliküler lenfoma (%6), KLL/SLL ve lenfoblastik lenfoma (%7) sıklıkta görülmektedir. Periferal T hücreli lenfoma diğer bölgelerle karşılaştırıldığında (%2-6), Asya'da daha sık görülmektedir (%10-20) (42) Batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında Türkiye'de NHL ile daha genç yaşta karşılaşmaktadır. Erkeklerde daha siktir. Beş büyük merkezin verileri toplandığında 3704 hastanın %79.1'i NHL, %20.9'u HL olarak bildirilmiştir. Tüm lenfomalar içerisinde en sık görülen histopatolojik tiplerin sırası ile DBBHL (%30.1), KLL (%10.4), Foliküler Lenfoma (%5.6) olduğu bildirilmiştir (44). Bir başka merkezden bildirilen 490 NHL hastalarının %41'i DBBHL, %7.5'u mantle hücreli lenfoma, %6.2'si KLL, %6.1'i foliküler lenfomadır (45). Ekstranodal lenfoma sıklığı %40'ın üzerindedir. En sık ekstranodal hastalık gastrointestinal kanaldadır. Güneydoğu bölgesinde gastrointestinal tutulumunun çoğunluğunu ince bağırsak oluştururken, batı bölgelerde mide tutulumunun daha sık olduğu bildirilmiştir.

2.1.4. NHL tanısı

Günümüzde lenfoma gelişimi açısından yüksek risk altındaki bireyleri saptamak için önerilen bir yöntem bulunmamaktadır. Hastalar, lenfadenopati veya hastalıkla ilişkili belirtiler geliştikten sonra tanı alırlar. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmeye rağmen, başarılı bir tedavi için kesin patolojik tanı gerekmektedir. Lenfadenopatiden ve mevcut belirtilerle ilişkili dokudan yapılan eksizyonel biyopsi, kesin patolojik tanı

için önerilen yöntemdir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tanı koymak için önerilmez, ancak rekürrens durumunda yeterli olabilir. Doğru tanı, uygun tedavi seçimi ve tedaviye yanıtın erken dönemde değerlendirilmesi tedavi sonuçlarını etkileyen önemli noktalardır. Optimal tedavi planı, hastaları toksik tedavi şemaları ile gereğinden daha uzun tedavi etmemek ve etkisiz tedavi rejimini erken saptayıp olabildiğince çabuk daha etkili rejimlerle değiştirmektir.

Başlangıç değerlendirme medikal öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren biyokimyasal analiz, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisini içerir. Laktat dehidrogenaz düzeyleri (LDH) tümör hücre proliferasyonunun bir ölçüsü ve prognostik faktör olarak ölçülmektedir. B2 mikroglobulin tedaviye yanıtı öngörmesi nedeniyle her hastada bakılması önerilmektedir (46).

2.1.5. Non-Hodgkin Lenfoma/Hodgkin Lenfoma evrelemesi

1971’de Hodgkin hastalığı için oluşturulan Ann Arbor evreleme sistemi, NHL evrelemesi içinde kullanılmaktadır (47). HL’da hastalık komşuluk yoluyla ve hematogen yolla yayılır, NHL’da atlayarak, farklı lenf nodu bölgelerini tutar ve ektranodal organ tutulumları daha sıktır. Ann Arbor evreleme sistemi, hastalığın anatomik yayılımına ve eşlik eden sistemik semptomların varlığına dayanır ve RT alacak hastaları, sistemik tedavi alacak hastalardan ayırabilmeye yardımcıdır (48). Ann Arbor evreleme sistemi Tablo 5’de gösterilmiştir.

B semptomlarının varlığı oldukça her evre içinde prognozu kötüleştirir. İndolent lenfomalarda, progresif hastalık veya agresif hastalık ile ilişkilidir. Agresif NHL hastalarının üçte birinde B semptomları mevcuttur.

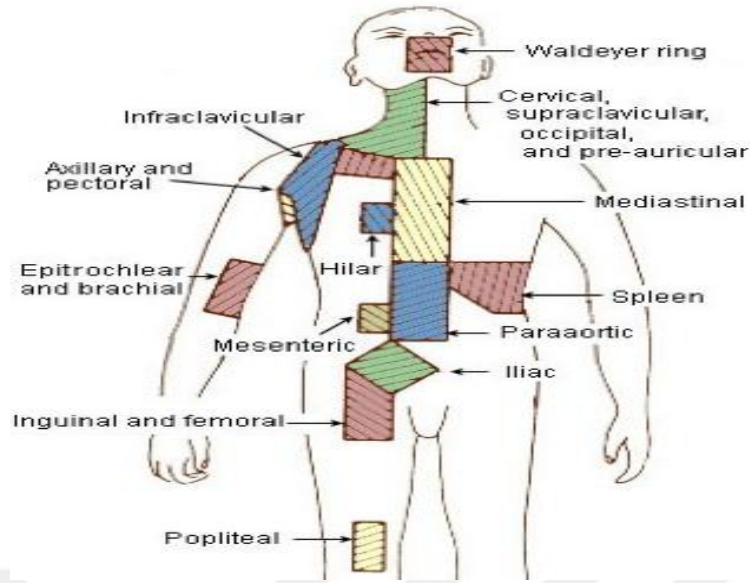
Akciğer grafisinde torakal çapın 1/3’ünden daha geniş mediastinal kitle ya da 10 cm.’den daha büyük herhangi bir lenf bezi varlığı “bulky” hastalık olarak isimlendirilir ve evre işaretinin yanına “X” harfi konarak belirtilir. Örneğin, Evre IIXA, IIXB gibi (48).

Tablo 5. Ann Arbor Evreleme Sistemi

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenf nodu bölgesi tutulumu veya tek bir ektranodal organ tutulumu (örn: dalak, timus, Waldayer halkası) (IE)
II	Diyaframın aynı tarafında iki yada daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (mediastinal alan tek bölge olarak kabul edilir, hiler LN alanları sağ ve sol olarak ayrılır) , ektranodal organ ve bir yada daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgesi tutulumu ve bunlara eşlik edebilen ektranodal organ (IIIE) ya da dalak (IIIS) ya da her ikisinin tutulumu (IIISE)
IV	Bir ya da daha fazla uzak ektranodal organın diffüz veya disemine tutulumu A: Sistemik belirti yok B: Sistemik belirti var B semptomları: 38 dereceyi geçen ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10' undan fazlasının kaybı

Lenf nodu bölgeleri, 1965'de Rye toplantısında (49) waldeyer halkası, sağ/sol servikal, sağ/sol supraklavikular, sağ/sol infraklavikular, sağ/sol aksiller-pektoral, hiler, mediastinal, paraaortik, dalak, mezenterik, sağ/sol pelvik, sağ/sol inguinal-femoral, sağ/sol epitroklear-brakial, sağ/sol popliteal olarak tanımlanmıştır (şekil 3)

Extranodal tutulum bölgeleri: kemik iliği, dalak, timus, tiroid, akciğer, plevra, perikard, gastrointestinal sistem, kemik, cilt, yumuşak doku'dur. Evre isaretinin yanına 'E' harfi konarak belirtilir. Dalak tutulumu, dalakta büyümenin ve dalakta fokal lezyonların izlenmesi ile tanımlanır. Karaciğer tutulumu ise; karaciğerde birden çok lezyonun varlığı veya karaciğer biopsisi ile gösterilir. Tedavi öncesi FDG PET, tedaviye yanıtın izlemi ve rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi için önerilmektedir (10).



Şekil 3. Evreleme için Lenf Nodu Bölgeleri

<http://training.seer.cancer.gov/lymphoma/anatomy/lymph-nodes.html>

2.1.6. Non-Hodgkin Lenfoma Tedavisi

WHO sınıflaması, NHL'de klinik farklılıklara göre oluşturulmuş ve tüm dünyada kabul edilmiş bir sınıflama olmasına rağmen; tedavi ile ilgili birçok klinik çalışma, indolent ve agresif lenfoma ayırımına dayanarak yapılmıştır.

Tümör yükü düşük ve asemptomatik olan yeni tanı almış indolent lenfomalarda, “izle ve bekle” kabul görmüş yaklaşımdır. İzlem sırasında, hastada yakınmaların ortaya çıkması halinde tedavi verilmesi önerilmektedir (50). GELF kriterlerine göre (51) indolent lenfomalarda tedaviye başlama endikasyonları tablo 6'da belirtilmiştir. Hastaların çoğunda tanı anında yaygın hastalık mevcuttur. Önerilen kimyasal tedaviler; ağızdan klorambucil, CVP (siklofosamid, vincristin, prednisolon), fludarabin veya antrasiklin içeren tedavilerdir. Bütün bu tedavilerin, yan etkileri farklı olmasına rağmen, genel sağkalım süresine etkileri benzerdir (1, 50) Tedaviye interferon eklenmesi, tedaviye yanıt oranlarını arttırmıştır (50, 52) B hücrelerinin CD20 antijenine karşı geliştirilmiş kimerik bir antikör olan Rituximab; relaps olan ve tedaviye dirençli CD20(+) B hücreli indolent lenfomalarda, tek ajan olarak veya diğer tedaviler ile birlikte kullanıldığında etkili bulunmuştur (1, 52)

Tablo 6. GELF kriterlerine göre tedaviye başlama endikasyonları

1. Çapı > 7 cm olan nodal veya extranodal kitle
2. B semptomları varlığı
3. Yüksek serum LDH veya β 2-mikroglobulin seviyesi
4. En az 3 nodal bölge tutulumu (her birinin çapı > 3 cm)
5. Semptomatik dalak büyümesi
6. Kompresif sendrom
7. Plevral/ peritoneal efüzyon

Agresif lenfomalarda, en sık kullanılan sistemik tedavi; siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizondan oluşan CHOP tedavidir. Erken evre lokalize agresif lenfomalarda, radyoterapi (RT) ile sistemik kemoterapi (KT) birlikte kullanılmaktadır. CHOP ve rituximab'ın birlikte kullanımı, DBBHL'da kabul görmüş tedavidir. Yapılan çalışmalarda 3-8 siklus CHOP rejimlerine RT eklenmesinin yanıt oranı ve sağkalım üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (53) İleri evrede daha agresif KT rejimlerinin CHOP rejimine üstünlüğü gösterilememiştir (54).

Hastalar 3-4 kür KT sonrası RT almadan önce ara dönemde PET ile değerlendirilir. PET-pozitif hastalıkta tedavi değişikliğine gitmeden önce reziduel kitlelerden biyopsi alınması önerilir. Ara değerlendirme sonrası tam yanıt olan tüm hastalar ve parsiyel yanıt olan evre 3-4 hastalarda planlanan doz KT tamamlanmalıdır. Tedavi bitiminden 8 hafta sonra ise tedavi sonu PET incelemesi yapılabilir.

Ara değerlendirmede PR olan evre I-II hastalıkta veya relaps hastalıkta konsolidasyon otolog hematopoetik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ya da daha yüksek doz RT önerilmektedir. Agresif lenfomalarda, yüksek riskli hasta grubunda, hem ara değerlendirme sonrası tam yanıt izlenen hastalarda birincil tedavi olarak; hem de kimyasal tedaviye duyarlı fakat relaps olmuş hastalarda, otolog hematopoetik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanması daha uzun sağkalım süresi ile ilişkilidir (2). Kurtarma rejimlerinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (55). Ancak ikinci basamak tedaviyle tam yanıt elde edilen hastalarda parsiyel yanıt alınan hastalara göre sonuçlar daha iyidir (56). Rituksimab'ın kurtarma rejimlerine (ICE, DHAP, MINE, EPOCH) eklenmesi yanıt oranları ve sağkalımı artırır (57-59)

2.2. HODGKİN LENFOMA (HL)

2.2.1. Hodgkin Lenfoma Epidemiyoloji ve Etiolojisi

HL, ABD’de yılda yaklaşık 7500 yeni vaka saptanmakta olup, NHL’dan oldukça azdır (39) Bimodal yaş dağılımı göstermekte olup,20’li yaşların sonunda ve 50 yaşından sonra en sık görülür (60) İnsidansı çevresel faktörler, sosyal durum, enfeksiyon etkenleri, (enfeksiyöz mononükleoz, HIV) ve immün ve genetik faktörler gibi bir çok etmenle ilişkilendirilmiştir. (60, 61). Erkeklerde biraz daha siktir ve ailelerde, insan topluluklarında ve okullarda yoğunlaşmasından enfeksiyöz etkenler daha ön planda olduğu düşünülmektedir (29). EBV gibi enfeksiyonlara geç maruz kalındığından yüksek sosyal statüsü olan hastalarda HL artmıştır (62) Enfeksiyöz mononükleoz geçirmiş olan veya EBV enfeksiyonu geçirmiş olduğuna dair pozitif test sonucu olan bireylerde HL riski 3 kat artmaktadır (29). Monozigotik ikizlerde ve özellikle aynı cinsiyetteki kardeşlerde artmış HL sıklığı genetik zemini düşündürmektedir (63)

2.2.2. Hodgkin Lenfoma Tanısı ve Histopatolojik Sınıflaması

HL genellikle ergenlik veya genç erişkinlik çağında izole servikal-supraklavikular yada özellikle nodüler sklerozan tipte mediastinel lenf düğümü (daha nadiren koltuk altı veya inguinal lenf düğümü) büyümesi şeklinde ortaya çıkar (29). Hastalık komsuluk yoluyla ve hematojen yolla yayılabilir. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi olan B semptomları görülebilir. Bu semptomlar hastaların % 25’inde mevcuttur (29) ancak erken dönemde daha nadirdirler. Kemik iliği tutulumu % 5-15 arasındadır ve en sık lenfositten yoksun klasik HL’da (%50) görülür. Kemik iliği tutulumunu değerlendirmek için biyopsi zorunludur (64). Tanısal gecikme olmazsa hastaların dörtte birinden azında infradiyafragmatik lenf düğümlerinde yayılım saptanır. Dalağa veya ektranodal bir bölgeye sınırlı hastalık gibi nadir ortaya çıkış biçimlerine yaşlılarda rastlanır. Hepatomegali varlığı hastalığın lenfatik sistemin

dışına yayıldığını gösterir. Deri infiltrasyonu generalize kaşıntıya, deri altı nodüler tümörlerin ortaya çıkmasına ve en ağır formunda eksfoliatif dermatite neden olur (29)

HL' nin karakteristik ve tanı koydurucu özelliği olan Reed Stenberg dev hücreleri ilk olarak Carl Stenberg ve Doroty Reed tarafından tanımlanmıştır (**şekil 4**). Reed Stenberg hücresi HL tanısında mutlak gereklidir ancak fenitoin kullanımı, enfeksiyöz mononukleoz ve Burkitt lenfoma gibi durumlarda da görülebildiğinden tanı için lenfosit, plazma hücresi ve eozinofillerle birlikteliği gereklidir (64) RS hücrelerinin incelenmesi güçtür, çünkü sayıları çok azdır (tümör yükünün %2'sinden azını oluşturmalıdır) ve etrafındaki reaktif hücre infiltrasyonundan ayırt edilmesi zordur (29). CD15 ve CD30 pozitif, nadiren CD20 pozitifdir (<%20'sinde) (65). HL immunohistokimyasal profilleri ve prognozları farklı olan Nodüler lenfosit baskın ve klasik Hodgkin lenfoma olarak iki gruba ayrılır. Ayrıca klasik Hodgkin lenfoma klinik anlamda büyük farklılık göstermeyen dört alt gruba ayrılmıştır (**Tablo 7**).

Tablo 7. HL'nin histolojik (WHO) sınıflaması, Görünümleri ve Sıklığı

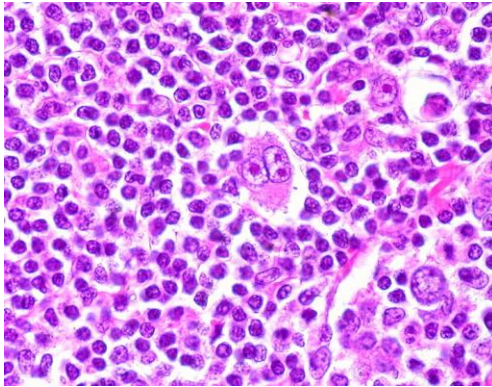
(WHO) sınıflaması	Görünüm	Sıklık (%)
1) Nodüler lenfosit baskın HL (NLB)	Nodüler kalıp & 'patlamış mısır' hücreleri	4-5
2) Klasik HL		95-96
a) Nodüler sklerozan klasik HL (NS)	Belirgin fibröz, olgun lenfositler, RS hücreleri	60-80
b) Mikst hücreli klasik HL (MH)	Olgun lenfositler, RS hücreleri	15-30
c) Lenfositten zengin klasik HL	Bol olgun lenfosit, az sayıda klasik RS hücreleri	5-10
d) Lenfositten fakir klasik HL (LF)	Ağırlıklı olarak büyük, az farklılaşmış hücreler	<1

En önemli klinik özellikleri ağrısız lenfadenopatidir. **Nodüler sklerozan tip (NS)** en yaygın alt tip olup, adölesan ve genç erişkinlerde görülür. Hastalık genelde lokalizedir, servikal, supraklavikuler ve mediastinal lenfadenopatiler görülür. En iyi

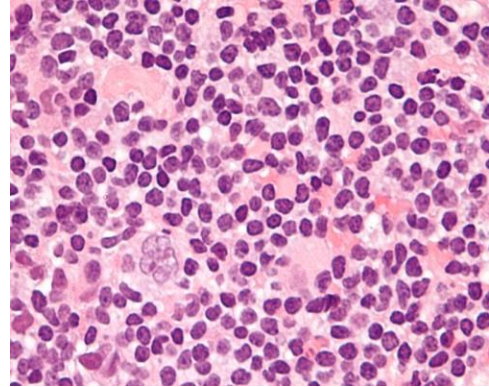
prognoza sahiptir. Mikst hücreli (MH) ve Lenfositten fakir tip (LF) en kötü prognoza sahip olan formlardır. MH pediatrik ya da yaşlı hasta grubunda görülür, genellikle yaygın hastalık karakterizedir. LF tip, çok nadirdir, yaşlı hastalarda görülür, belirgin periferik lenfadenopati olmadan yaygın hastalık ile başvurur, prognoz kötüdür, daha çok HIV ile ilişkilidir.

Nodüler lenfosit baskın (NLB) tip, klasik HL'lerden farklı özelliklere sahiptir. RS hücreleri yerine katlanmış, lobule nükleusları olan geniş lenfositik ve histiyositik hücreler (L&H- patlamış mısır hücresi) olarak bilinen popülasyonun neoplastik çoğalması ile karakterizedir. (Şekil-5) Bu hücreler RS hücrelerinin aksine CD30 ve CD15 negatif, CD20 pozitifdir (65). Erkeklerde daha sık görülür, Servikal bölgeyi etkileyen lokalize hastalıkla karakterizedir. Yavaş seyirlidir, geç rekürrensler görülebilir. İndolent NHL gibi agresif tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmayabilir.

Lenfositten zengin klasik HL (LZ), NLB Tip'e benzer ancak RS hücreleri klasik immun fenotipi gösterir. Hastaların klinik özellikleri NLB tip'li hastalara benzer ancak daha yaşlı hastalarda görülür.



Şekil 5. RS hücresi
Kırmızı boyanan belirgin nükleusları olan çift çekirdekli dev hücre



Şekil 4. L&H (patlamış mısır) hücresi
Yüksek büyütme altında

2.2.3. Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Günümüzde HL, hastalığın evresinden bağımsız olarak tedavi edilebilir bir hastalıktır (66). Ancak hem kemoterapi hem de radyasyon tedavisi uzun süre içinde ciddi yan etkilere sahiptir (67, 68) Tedavinin uzun süreli yan etkilerini en aza indirebilmek için tedavi yoğunluğunu azaltmaya yönelik çabalar sürmektedir (67). Ancak bunu yaparken tedavinin etkinliği de bozulmamalıdır. Bu amaçla, hastalığın yaygınlığını ve tedavinin etkisini saptayacak doğruluğu yüksek yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Erken evre Hodgkin hastalığında tedavi seçenekleri radyoterapi, kemoterapi ya da kemoradyoterapi kombinasyonudur. Kemoterapi ve radyoterapi birlikte kullanıldığında lokal radyoterapiden daha iyi sonuçlar elde edilir ve radyoterapi eklendiğinde kemoterapi kür sayısı azaltılabilir (69) Son dönemde erken evre HL tanılı hastalarda sıklıkla kullanılan tedavi protokolü ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbasin) veya Stanford V (doxorubisin, vinblastin, metchlorothamine, etoposid, vincristin, bleomycin, prednizon) kemoterapisi ve gerekirse tutulu alan radyoterapisi şeklindedir (70). Alman Hodgkin Çalışma Grubu tarafından evre I-II iyi prognostik grupta 2 siklus ABVD ardından tutulu alan RT (IFRT) ile tek başına RT kıyaslanmış, sağkalım avantajı gösterilememiş ancak tedavi başarısızlığına kadar geçen süre anlamlı olarak artmıştır (%88 vs. %67) (71). Nüks durumunda veya dirençli hastalıkta ya KT rejimleri değiştirilir ya kombine kullanılır ya da kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi denir. Bununla birlikte ileri evre hastalıkta kür oranı ancak % 65 civarındadır.

2.3. LENFOMADA PROGNOZA VE SAĞ KALIM SÜRESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Yapılan araştırmalarda lenfomalı hastalarda çeşitli laboratuvar parametrelerinin normalden düşük ya da yüksek bulunmasının hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilediği tespit edilmiştir. Örneğin; HL 'da ESR'nın 50 mm/Saat'ten fazla olması tedavi yanıtını ve sağkalımı olumsuz etkilemektedir (72). LDH, hücre turnover'ı ile ilgili olduğundan, NHL'da yüksekliğinin tam remisyon oranı ve sağkalım süresi ile

ters orantılı olduğu gösterilmiştir (4, 72). Düşük hemoglobin ve albümin değerleri de tam remisyon oranı ve sağkalım süresini olumsuz etkilemektedir (73) Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin (C-reaktif protein) yüksekliği durumunda sağkalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir (74). Yine beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksekliğinin ve B hücre fenotipine göre T hücre fenotipinin daha fazla kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (75)

2.3.1. NHL'da Prognoza ve Sağ Kalım Süresine Etki Eden Faktörler

NHL hastalarında yüksek veya düşük risk gruplarını tanımlamak, tedavi yaklaşımını belirlemek açısından önemlidir. Yüksek riskli hastalarda standart tedavilere direnç olabilir ve deneysel tedavi yaklaşımları ile fayda sağlanabilir. Evre tek başına prognozu belirlemeyebilir. Örneğin yaygın tutulumla seyreden bir indolent lenfomada hastalık ileri evre olsa da yavaş seyirlidir. Hayati organ (santral sinir sistemi ve kemik iliği gibi) tutulumu daha önemli prognostik faktör olabilir. Hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktör lenfomanın histoloji ve morfolojisidir. İndolent lenfomalı bazı hastalar tedavisiz yıllarca yaşarken, yüksek grade lenfomalarda bazen agresif tedavilere rağmen sağkalım sadece haftalarla ölçülebilir.

Ann Arbor evreleme sisteminin bazı NHL alt tipleri için yeterli prognostik bilgiyi vermemesi ve tedavi sonuçlarını öngörmeye yetersiz kalması nedeniyle, agresif lenfomalar için 1993'te; hastanın yaşı, hastalığın evresi, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) kriterlerine göre belirlenen performans durumu (Tablo 8), tutulan ektranodal bölge sayısı, LDH düzeyleri kullanılarak belirlenen Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) geliştirilmiştir (76) (Tablo 9). Bu parametrelerden her birine bir puan verilerek kötü prognostik faktör sayısı belirlenir. Bu faktörlerin sayısı arttıkça beş yıllık sağkalım ve tam remisyon oranları düşmektedir (77). Bu indeks, NHL'da prognostik risk skorlamasında 60 yaşın üzerindeki hastalar için geliştirilmiştir. Ayrıca 60 yaş ve altı hastalar için yaşa uyarlanmış uluslararası prognostik indeks kullanılmaktadır (Tablo10).

Tablo 8. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performans durumu

0= Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabiliyor
1= Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor
2=Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor, ancak herhangi bir işte çalışmıyor ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor
3=Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor veya sandalyede oturuyor
4= Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı

Tablo 9. Uluslararası Prognostik indeks (IPI)

Prognostik faktörler	
Yaş	>60
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)
Performans durumu	ECOG 2-4
Serum LDH düzeyi	>1xNormal
Extranodal tutulum	>1
Risk kategorisi	Prognostik faktör
Düşük risk	0-1
Düşük-orta risk	2
Yüksek-orta risk	3
Yüksek risk	4-5

Tablo 10. Yaşa göre ayarlanmış IPI (aa-IPI) (≤60 yas hastalar için)

Prognostik faktörler	
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)
Performans durumu	ECOG 2-4
Serum LDH düzeyi	>1xNormal
Risk kategorisi	Prognostik faktör
Düşük risk	0
Düşük-orta risk	1
Yüksek-orta risk	2
Yüksek risk	3

IPI, indolent lenfomalarda da kullanılmaktadır ancak hastalık biyolojisinde önemli olan diğer faktörleri içermemesi nedeni ile tüm histopatolojik alt tipler için ideal değildir. Yüksek risk sınıflarının belirlenmesi, daha yoğun ve agresif tedavi rejimlerinin uygulanabilmesi açısından önemlidir.

Foliküler lenfomaların büyük çoğunluğunun ileri evrede ve ileri yaşta olması nedeni ile prognoz için IPI kullanımı risk ayırımında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle IPI den farklı olarak; performans durumu yerine hemoglobin değerinin, ektranodal bölgeler yerine nodal bölge sayısının kullanıldığı Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI) skorlaması geliştirilmiştir (73). FLIPI Tablo 11’da belirtilmiştir.

Tablo 11. Foliküler Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (FLIPI)

Prognostik faktörler	
Yaş	>60
Ann-Arbor Evresi	İleri evre (Evre III-IV)
Hemoglobin Düzeyi	<12mg/dl
Serum LDH düzeyi	>1xNormal
Nodal Bölge Sayısı	>4
Risk kategorisi	Prognostik faktör
Düşük risk	0-1
Orta risk	2
Yüksek risk	>2

Biyoloji ve genetik boyutuyla lenfomalar içinde ayrı bir yer tutan mantle hücreli lenfoma (MHL), ileri yaş hastalığı olup yaş ortalaması 68’dir. Hastalara genellikle ileri evrede tanı konur. %90 ektranodüler tutulum mevcuttur. %80 üzerinde periferik kanda MHL hücresi tesbit edilir. Prognozu öngörmede IPI (international prognostic index) veya FLIPI (foliküler lenfoma için IPI), MHL için yeterli olamamaktadır. Bu sebeple Hoster ve arkadaşlarınca yaş, performans skoru, LDH ve lökosit sayısından oluşan kompleks hesaba dayalı MIPI (MHL için IPI) risk skoru belirlenmiştir (78).

T hücreli lenfomalı hastalar genelde ileri evre ve sistemik semptomlarla kliniğe gelmekte ve subtype göre klinik gidiş farklılık gösterebilmektedir. Bu hasta grubunda IPI’ye ilave olarak birçok skorlama sistemi önerilmekle birlikte IPTCLP’nin (the

International Peripheral T Cell Lymphoma Project Skorlaması) en uygun skorlama sistemi olduğu sonucuna varılmıştır. IPTCLP’de skorlama yaş, performans durumu ve platelet sayısına göre yapılmaktadır (79).

Bulky lezyon 10 cm’den büyük lezyon olarak tanımlanmıştır. Günümüzde bulky lezyonun varlığına dayanan evreleme sistemi yoktur. Ancak çok büyük lezyonların varlığı tedavi yetersizliği için risk olduğu, agresif lenfomalarda tedavi yanıtını ve 5 yıllık sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (2).

2.3.2. HL’da Prognoza ve Sağ Kalım Süresine Etki Eden Faktörler

Prognostik risk sınıflamasına göre, HL, evreye göre 3 grupta incelenir.

1. Erken (lokalize) evre- iyi prognostik grup
2. Erken evre- kötü prognostik grup
3. İleri (yaygın) evre

Eğer hastalık Ann Arbor sınıflamasına göre evre 1 veya 2 ise ve bulky kitle ya da B semptomları yoksa hastalık erken evre olarak tanımlanır. Ancak hastalık evre 3 veya 4 ise ya da evre 1-2 olup, bulky kitle ve B semptomlarından herhangi biri varsa hastalık ileri evrededir. Erken evrede olmasına rağmen EORTC (European Organization For Research and Treatment of Cancer) tarafından belirlenen kötü prognostik faktörlerden en az bir tanesinin olması durumunda hastalık “erken evre- kötü prognostik” kabul edilir (Tablo 12)

Tablo 12. HL’da Prognostik Risk Sınıflaması-Erken Evre Hastalıkta Kötü Prognostik (EORTC) Kriterleri

Evre	Prognostic faktörler
Erken evre-iyi prognostik grup	-Evre I-II -B semptomu & mediastinal LAP, bulky tümör YOK
Erken evre-kötü prognostik grup	-Evre I-II* -Yaş ≥ 50 -Geniş mediastinal kitle-bulky hastalık - ≥ 3 tutulu bölge -ESR yüksekliği; B semptomları varsa $>30\text{mm/h}$, yoksa $>50\text{mm/h}$
İleri evre hastalık	-Evre III-IV

**Bu faktörlerden en az birinin bulunması ‘kötü prognostik’ faktör olarak kabul edilir.*

Eğer hastalık ileri evrede ise IPS’e (uluslararası prognostik skor) göre belirtilen kötü prognostik faktörlerden 2 ya da daha fazlası olduğunda hastalık ‘kötü prognostik’ olarak kabul edilir (Tablo 13) (4).

Tablo 13. HL’da ileri evre hastalıkta kötü prognostik (IPS) kriterler*

1) Ann Arbor sınıflamasına göre evre III-IV hastalık
2) Erkek cinsiyet
3) >45 yaş
4) Serum albuminin < 4 g/dl olması
5) Lenfosit sayısının $\leq 600/\text{mm}^3$ olması yada total lökosit sayısının $< 8\%$ olması
6) Lökosit sayısının $\geq 15.000/\text{mm}^3$ olması
7) Hemoglobin düzeyinin $< 10,5$ g/dl olması

** Bu faktörlerden 2 ya da daha fazlasının bulunması ‘kötü prognostik’ faktör olarak kabul edilir*

Evre I ve II hastalıkta büyük mediastinal adenopati nüks gelişme riskini belirleyen en önemli parametre olarak bildirilmektedir (4).

2.4. LENFOMADA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Lenfomada başarılı tedavi yaklaşımının sağlanabilmesi için öncelikle hastalığın anatomik yayılımının doğru belirlenmesi ve sonrasında etkin takibi gerekmektedir. Gerek evrelemede, gerek tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve kemosenitiviteyi belirlemede ve hastalığın takibi sırasında gelişebilecek nükslerin belirlenmesinde görüntüleme yöntemlerinden yararlanır. NHL' da tüm vücutta herhangi bir lenf nodu bölgesi, ekstra lenfatik doku veya organ ya da dalak tutulabilir. Lenfomanın nodal tutulumunda, lenf nodu sayısı ve boyutunda artış, hiler yağ içeriğinde ve sınır keskinliğinde kayıp gibi özellikler görülebilir (80).

2.4.1. Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri

Gerek evreleme gerekse hastalığın takibinde ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi anatomik görüntüleme yöntemleri vazgeçilemez öneme sahiptirler (81). Bilgisayarlı tomografi (BT) lenfoma evreleme ve takibinde kullanılan en önemli görüntüleme yöntemidir (48). Ancak kolay ulaşılabilir, güvenilir ve geniş vaka serilerinde etkinliği ispatlanmış olmasına, mükemmel anatomik detay sağlamalarına rağmen çeşitli sınırlamaları vardır. Sadece boyut değişikliği kriterine göre nodal tutulum belirleyen bu yöntemlerde elde edilen özgüllük değerleri kısıtlıdır, Çünkü bu yöntemlerle invaze olduğu halde henüz büyümemiş veya sınırdaki büyümüş olan lenf nodları tespit edilememekte; diğer yandan metastaz dışı sebeplerle büyümüş reaktif lenf nodları da yanlış pozitif olarak değerlendirilmektedir. Erken nodal tutulumda yanlış negatif, benign lenf nodu büyümelerinde yanlış pozitif sonuç verebilir.

Ekstranodal tutulum bölgelerini (karaciğer, cilt, iskelet) göstermede BT tek başına yeterli olamayabilir. BT'nin intraabdominal ya da pelvik lenfadenopatiyi saptama duyarlılığı %68-100 ve yanlış pozitif oranı ise %0-25 arasında bildirilmektedir (5, 7). Sekonder inflamatuvar olaylar, opasifiye olmayan bağırsak lupları ya da normal vasküler yapılar sık rastlanan yanlış pozitiflik nedenleri arasındadır. İyotlu kontrast madde kullanımı ve iyonizan radyasyona maruz kalma gibi dezavantajlarının yanında hızlı görüntü elde edilmesi, yüksek kalitede uzaysal

rezolüsyonu, akciğer parankimini çok iyi değerlendirmesi, yaygın olarak ulaşılabilirliği ve nispeten ucuz olması gibi faktörler nedeniyle MR'a kıyasla daha sıklıkla tercih edilir. Tedavi öncesi evrelemede yüksek sensitivite ve spesifite sağlamasına rağmen tedavi yanıtını değerlendirmede spesifitesi düşüktür. Lezyonun boyutu ve yeri hakkında bilgi verirken rezidüel kitlelerin fibrotik doku mu, aktif hastalık mı içerdiğini saptamada konvansiyonel yöntemler yetersiz kalabilir (6). Yüksek uzaysal rezolüsyon ve mükemmel yumuşak doku kontrastı MRG'ı beyin-omurilik tutulumlarında (81), kemik iliği infiltrasyonlarında (82) ve kemik dokusu değerlendirmede ideal görüntüleme aracı haline getirmiştir Fakat uzun görüntüleme süresi ve kısıtlı olanaklar MRG'nin vücutta sınırlı lokalizasyonlarda kullanılmasını sağlamıştır. MRG özellikle boyun bölgesinde olmak üzere lenf nodu değerlendirilmesinde BT'den daha üstün olsa da göğüs ve batin lenf nodlarında solunum artefaktları sorun oluşturmaktadır (83). Ultrasonografinin yeri ise kısıtlıdır. Servikal, aksiller ve inguinal bölgeler gibi yüzeysel alanların değerlendirilmesi ve biyopsi klavuzluğu amacıyla kullanılır. Lenfomaların ektranodal tutulumları görülebilir. Akciğer tutulumunda BT kullanılır. Hiler-mediastinal lenf nodlarından net olarak ayrımı yapılamayan parankim kitlesi ile lenf nodu tutulumu olmaksızın düzensiz sınırlı parankim nodülleri NHL'da sık görülen lezyonlardır (84). Abdominal organların tutulumunda da sıklıkla BT kullanılır. Bunların içinde en sık tutulan organlar karaciğer ve dalaktır. Karaciğer tutulumları BT'de tek yada multipl fokal odaklar halinde görülürken, hepatomegali diffüz tutulum şeklindedir. Periportal alanda yer alan lenfadenopatilerin görünümü nonspesifiktir. Genelde sekonder olarak tutulan dalakta ise görünüm fokal nodüler görünümünden diffüz tutulumu kadar değişmektedir (80). Gastrointestinal sistem tutulumu NHL'da sıklıkla görülür ve en sık mide ve kolon tutulur. Lümenin kontrastlı solüsyonla doldurulmasıyla gastrik duvar kalınlığı BT ile kolaylıkla değerlendirilebilir. Transmural invazyon ve lokal lenf nodu tutulumu için de endoskopik USG yapılabilir (85).

BT ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kitlelerin boyutundaki azalma esas alınır. Ancak boyut küçülse de birçok hastada rezidüel hastalık devam eder. Tedavi sonrası izlenen rezidüel kitlelerde tedaviye sekonder gelişen nedbe dokusu ile rezidüel hastalık ayırıcı tanısında bu yöntemler yetersiz kalmaktadır. BT rezidüel hastalığı fibrosisten net olarak ayıramaz (9, 12, 86) MRG'nin fibrozisi lenfomadan

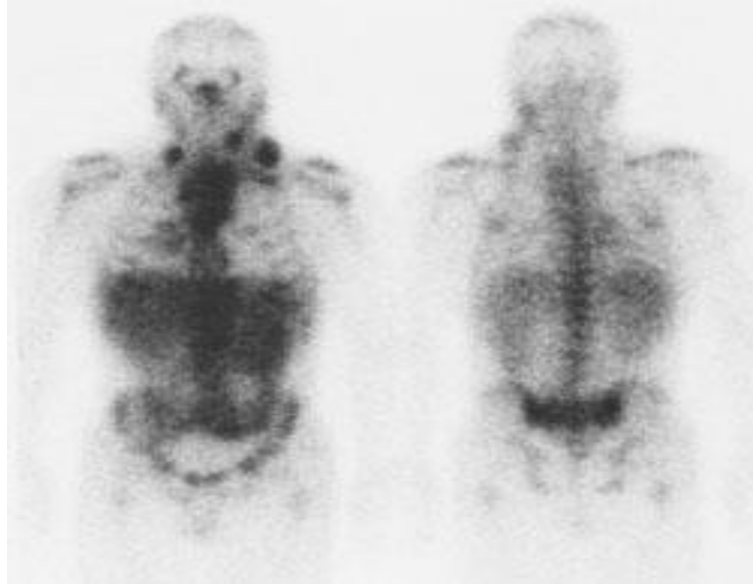
ayırt etme potansiyeli vardır. Çünkü malign doku, fibrozis, nekroz ve normal doku için farklı sinyal özellikleri vardır. Örneğin; T2 imajlarında aktif tümör yüksek sinyal yoğunluğu ile ilişkilidir, oysa fibrozis düşük sinyal yoğunluğu gösterir. MRG'da aktif tümörle fibrozis arasında izlenen sinyal farklılıkları BT'ye göre üstünlük sağlamasına neden olsa da yoğun fibrotik stromaya sahip tümörlerde görüntüleme tam olarak güvenilir değildir. Dahası gerek kemik iliği gerekse dalak tutulumunun belirlenmesinde BT ve MRG istenen etkinlikte değildir (86).

2.4.2. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

2.4.2.1. Galium-67 Sintigrafisi

Ga-67 (galyum 67), enflamatuar ve malign dokulara yüksek afinitesi nedeniyle uzun yıllardır hem enfeksiyon/ enflamasyon hem de tümör sintigrafisinde yaygın olarak kullanılan bir radyofarmasötiktir (87). Ga-67, sitrat formunda dolaşıma verildikten sonra bir demir iyon analogu gibi davranır ve transferrin başta olmak üzere demir bağlayan proteinlere bağlanarak dokulara taşınır. Tümörde birikim mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte tümör ilişkili transferrin reseptörleri, galyum-transferrin kompleksinin anaerobik tümör metabolizması sonucunda oluşan düşük pH ortamında ayrılması, artmış tümör perfüzyonu ve artmış vasküler geçirgenlik gibi faktörler sonucunda metabolik aktivitesi yüksek dokularda hücre içindeki lizozomlarda tutulduğu düşünülmektedir (87). Lenfomalar Ga-67 sintigrafisinin en yaygın kullanıldığı malignitelerdir (87). Lenfoma tutulumunun belirlenmesindeki Ga-67'nin duyarlılığı hücre tipi, lezyonun boyutu ve lokalizasyonu ile ilişki göstermektedir. Düşük dereceli NHL'larda Ga-67 sintigrafisinin duyarlılığı düşük iken (%41-56), HL ve yüksek dereceli NHL tanılı hastalarda yüksektir (%85-95) (88-90). Ayrıca bazı lenfomalar Galyum afinitesi göstermediğinden galyum sintigrafisinin tedavi öncesinde uygulanması şarttır (91). Ga-67'nin lenfoma evrelemesi için duyarlılığı tümör lokalizasyonuna göre farklılık göstermektedir; göğüs lezyonları için % 96, abdominal lezyonlar için % 60, periferik lezyonlar için % 83'tür (92, 93). Değerlendirmede teknik detaylara önem vermek ve sonuçları BT ile ilişkilendirmek yalancı pozitiflik ve negatiflikleri asgari düzeye indirmek açısından zorunludur. Her ne kadar SPECT (single photon emission

computed tomografi) ile uzaysal rezolüsyon bir miktar iyileştirilebilse de saptanabilecek minimum lezyon boyutu 1 cm'nin altına inmemektedir. Karaciğer ve/veya dalak tutulumunun Ga-67 sintigrafisi ile gösterilmesi fizyolojik dağılımı nedeniyle oldukça zordur. Sintigrafik uzaysal rezolüsyonun düşük (1.5 cm'den küçük lezyonlarda duyarlılığı az) olması, göreceli olarak düşük özgülük vermesi, batındaki fizyolojik dağılımı (karaciğer-dalak tutulumu ve bağırsak sekresyonu) nedeniyle abdominal hastalık belirlenmesindeki yetersizliği, sintigrafinin uzun sürede (48-72 saat) tamamlanabilmesi ve maruz kalınan radyasyon dozunun kısmen yüksek (yaklaşık 44 mSv) olması uygulanabilirliğini azaltan önemli dezavantajlarıdır (8). Düşük dereceli lenfomalarda ve abdominal lezyonlarda düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle evrelemeden çok tedaviye yanıtı öngörmede kullanılmaktadır. Tedaviden sonra veya tedavinin erken döneminde Ga-67 tutulumunun kaybolması durumunda hastalısız sürvi oranı belirgin olarak yükselmektedir (93). Ancak Tedavi öncesi galyum tutulumu teyit edilmedikçe tedavi sonrası negatif galyum görüntüleme ile nüks/rezidü tümör ekarte edilemez (93). Günümüzde PET/BT'nin yaygınlığının artması ile Ga-67 sintigrafisinin kullanımı belirgin azalmıştır. Şekil-6'da HL tanılı bir hastanın boyun ve mediastende patolojik Ga-67 tutulumları izlenmekte; kemik iliğinde, karaciğer ve dalakta fizyolojik Ga-67 tutulumları görülmektedir.



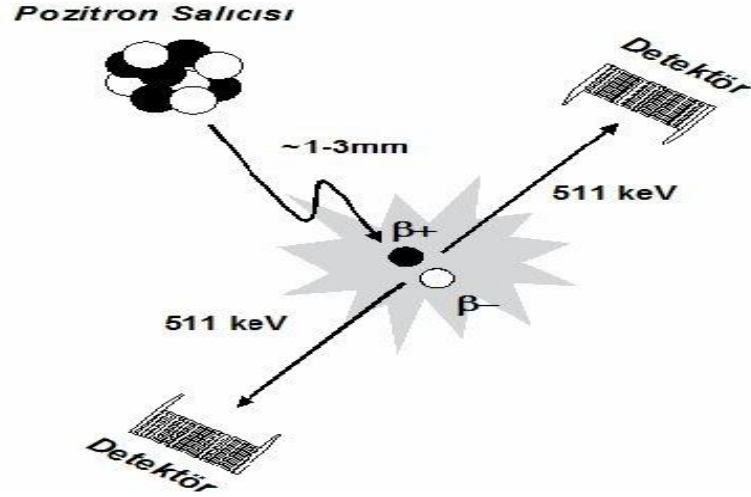
Şekil 6. HL tanılı hastada boyun ve mediastende patolojik Ga-67 tutulumları; kemik iliğinde, karaciğer ve dalakta fizyolojik Ga-67 tutulumları
(<http://www.auntminnie.com/index.asp?sec=ref&sub=ncm&pag=tum&itemid=53701#Lymphoma>)

2.4.2.2. PET/BT

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non- invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET, pozitron yayan radyonüklidler ile işaretlenmiş glikoz, aminoasit, H₂O gibi bileşiklerin in vivo olarak dağılımlarının görüntülenmesi esasına dayanmaktadır (25). PET görüntülemeye en yaygın kullanılan radyofarmasötik, Flor-18 ile işaretli florodeoksiglikoz (FDG)'dur.

FDG PET birçok tümörün malign/benign ayırımında, evrelemede, rekürrens saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek artan bir sıklıkta kullanılmaktadır.

PET diğer nükleer tıp yöntemlerinde olduğu gibi emisyon tekniğine dayalı bir görüntüleme yöntemi olup, yapısal detaylardan çok fonksiyonel-metabolik aktivite hakkında bilgi verir. Bu yöntemde, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel gama ışınları saptanarak vücut içerisindeki dağılımları belirlenir ve üç farklı uzaysal düzlemde görüntüleme elde edilir. Vücut içerisinde radyofarmasötiklerden pozitron bozunması sonucu yayılan ve birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları oluşur. Bu foton çiftleri PET tarama sistemlerindeki detektör halkaları içerisinde yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilir ve her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir (Şekil 7). PET dedektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmakta olup vücut içerisinde gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon (ışılta) meydana gelmiş olur. Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan, pozisyon belirleme özelliğine sahip foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılarak ve aynı anda elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir (94-96)



Şekil 7. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki detektör halkalarca algılanması

PET tarayıcısının karakterini ve performansını etkileyen faktörler algılayıcı kristalin kimyasal yapısı ile dedektörlerin dizaynıdır. Şu anda kullanılan PET tarayıcılarında Bizmut germanant (BGO), Gadolinium oksitortosilikat (GSO) ve Lutesyum oksitortosilikat (LSO) kristalleri kullanılmaktadır. Kristallerin ışın durdurma gücü, dedeksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi özelliklerine göre görüntü kalitesi ve süresi değişir. Bu üç tip kristal içinde günümüzde en çok tercih edileni LSO kristalleridir. Dedektörleri dizaynları bakımından ise; “dedicated” diye adlandırılan tam bir halka şeklinde dizilmiş kristal paketleri ile daha az sayıda kristal bulduran kısmi halka (partial ring) tarayıcıları şeklinde ikiye ayırabiliriz. Tam halka şeklindeki dedektörlerin rezolüsyonu kısmi halka şeklindeki dedektörlere göre daha yüksektir. PET tarayıcılarının gama kameralardan önemli bir farklı özelliği de transmisyon görüntüleme yapabilmeleridir. Konvansiyonel PET tarayıcılarında detektör içerisinde özel muhafazalar içinde yerleşmiş Germanyum (Ge)-68 veya Sezyum (Cs)-137 çubukları ile transmisyon görüntüleme yapılarak görüntülerdeki kaybı düzeltmek için atenüasyon düzeltme yapılabilmektedir. Günümüzdeki PET tarayıcılarında ise PET dedektörünün hemen önüne BT dedektörü yerleştirilerek entegre PET/BT sistemleri (Hibrid Sistemler) elde edilmiştir. Hibrid sistemlerde X-ışını hüzmesi ile sağlanan transmisyon görüntülemenin süresi eski sistemlere göre oldukça kısalmıştır. Ayrıca aynı pozisyonda PET ve BT’den elde edilen hem yapısal hem de fonksiyonel görüntülerin üst üste getirilerek füzyon görüntülerin oluşturulmasıyla lezyon yerinin belirlenmesi kolaylaşmıştır (97, 98).

Kombine PET/BT ile her iki yöntemin tek başına sağladığı özgüllük ve duyarlılıktan daha fazlası elde edilmektedir (99, 100). PET/BT'nin BT bölümü, artefakt oluşumunu ve hastanın aldığı radyasyon dozunu azaltmak amacıyla genellikle intravenoz kontrast uygulanmadan düşük doz x-ışın tüp akımında (40-80 mAs) gerçekleştirilir. Bir araştırmada düşük doz BT kullanılarak yapılan PET/BT'nin özgüllük ve duyarlılığının, tek başına yüksek doz BT (300 mAs)'den daha fazla olduğu tespit edilmiştir (101). Yine de IV kontrast kullanıldığında daha fazla ekstranodal tutulum tespit edildiği ve özellikle karaciğer ve dalakta daha kesin değerlendirmeye imkan sağladığını gösteren araştırmalar da mevcuttur (102, 103). Ancak bütün bunlara rağmen her iki yöntem arasında anlamlı farklılık olmadığı, FDG tutan lenfomaların evrelendirilmesinde IV kontrastsız düşük doz BT kullanılan PET/BT'nin rutinde yeterli olacağı ve bu sayede özellikle çocuk ve genç erişkinlerde radyasyon dozunun kısmen azaltılmış olacağı görüşü benimsenmektedir (103).

PET görüntülemesinde kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri 1.3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fiziksel yarı ömür ($t_{1/2}$) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET görüntülemesinde en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri ve elde edilme yöntemleri Tablo 14'te belirtilmiştir (95).

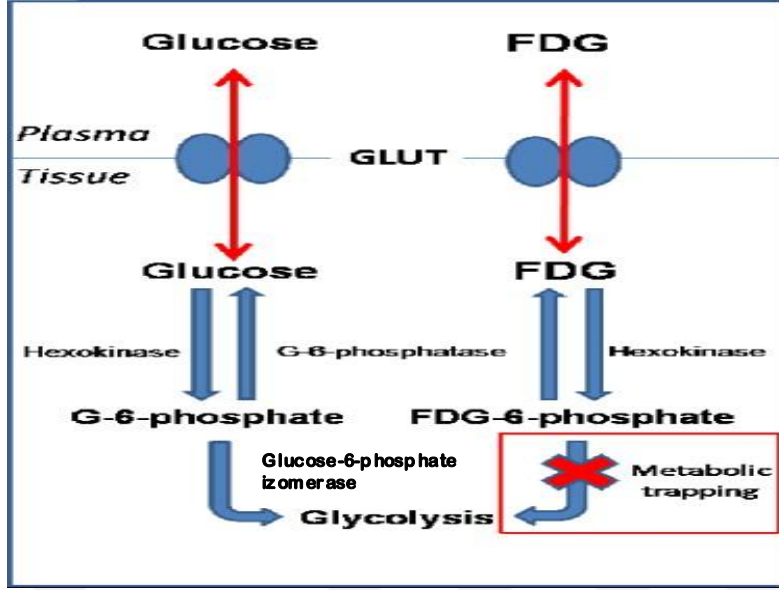
Tablo 14. En sık kullanılan pozitron yayan radyonüklidler

Radyonüklid	Fizik Yarı-ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15	2.07	Siklotron
Azot-13	9.96	Siklotron
Karbon-11	20.4	Siklotron
Galyum-68	68.3	Jeneratör
Flor-18	109.7	Siklotron
Rubidyum-82	1.25	Jeneratör

Rutin PET uygulamalarında, diğerlerine göre daha uzun yarılanma ömrüne sahip olduğu için nakledilmesi daha kolay olan Flor-18'li (F18) bileşikler kullanılmaktadır. F18'in fizik yarı-ömrünün yaklaşık 2 saat civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. F18-FDG onkolojik PET görüntülemesinde en çok kullanılan ajandır. Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizisde artış gibi metabolizmalarında birtakım önemli farklılıklar meydana gelir. Malign hücrelerdeki artmış aerobik glikolizis yaklaşık 70 yıl önce Warburg tarafından tanımlanmış olup bu değişiklik onkolojide FDG kullanımının biyokimyasal temelini oluşturmaktadır. Malign hücrelerdeki artmış glikolitik hızı sebep olacak pek çok faktör ileri sürülmüştür.

2.4.2.2.1 F18-FDG'nin Hücrelerde Tutulum Mekanizması

FDG'nin malign hücrelerdeki birikimi, artmış hipoksi sonucu artmış glikoliz, glikoz taşıyıcılarının (GLUT-1) over-ekspresyonu ve glikolizde belirgin rol oynayan hekzokinaz enzim düzeylerinde artışın kombinasyonu sonucu oluşur. FDG, glikozun metabolik yollarından benzer şekilde geçer, özellikle GLUT-1 ile olmak üzere glikoz taşıyıcı proteinler ile hücre içine geçer, daha sonra sitozol içinde FDG-6-fosfat'a fosforile olur. FDG-6-fosfat glikoz-6-fosfat izomeraz enzimi için substrat olmadığı için sonraki diğer basamaklara geçemez (şekil-8) Ek olarak defosforilasyon enzimi olan glikoz 6 fosfataz malign hücrelerde düşük düzeyde eksprese edildiğinden FDG-6-fosfat daha fazla katabolize edilmez ve bundan dolayı metabolize olmadan kanser hücrelerinde birikir.



Şekil 8. FDG'nin glikoza benzer şekilde hücre içine alınması

Tümör dokusunda dominant olan beş adet glikoz taşıyıcı protein (GLUT 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glikoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle GLUT 1 ve GLUT 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glikoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir (104, 105)

FDG tutulumu plazma glikoz düzeyinden etkilenmekte olup, yüksek kan glikoz düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumu azalma göstermektedir. FDG tutulumunun glikoz tarafından engellenmemesi için en az 4 saat açlık ve kan glikoz düzeyinin 150-200 mg/dL altında olması gereklidir. Kan glikoz düzeyi yüksek kimselerde kan glikoz düzeyini 150-200 mg/dL altına indirmek için eş zamanlı insülin uygulaması yapılmamalıdır. Çünkü insülin FDG'nin kas hücrelerinde birikimini arttırarak tümör hücrelerindeki FDG birikimini azaltır. Bazı durumlarda mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla saptanabilmesi için myokardiyal aktiviteyi minimuma indirmek amacıyla 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Genel olarak tüm vücut görüntüleme kafa

tabanından femur proksimaline kadar olan aralıktan yapılır. Bu görüntüleme yeni geliştirilmiş hibrid sistemlerle ortalama 20-30 dakika kadar sürmektedir (26).

FDG'nin vücuttaki biyodağılımı glikoza oldukça benzerlik gösterir. Görüntüler değerlendirilirken FDG'nin biyodağılım alanlarının bilinmesi fizyolojik FDG tutulumlarının yanlış pozitif yorumlanmasını önler (106).

2.4.2.2.2. Standart Uptake Değeri (SUV)

PET görüntülerinin yorumlanması genelde görsel değerlendirme ile yapılmaktadır. Vizüel değerlendirmede normal anatomi yada fizyoloji ile uyumlu olmayan bir lokalizasyon geri-plan ve çevre doku aktivitesine göre diffüz yada fokal artmış FDG tutulumu gösteren odaklar malignite şüpheli lezyonlar olarak yorumlanır. Ayrıca, tutulum alanlarındaki aktivitenin sayısallaştırılabilmesi amacıyla maksimum standart "uptake" değeri (SUV_{max}) adı verilen bir parametre kullanılmaktadır. SUV değeri seçilmiş bir ilgi alanı (ROI) içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi) bölünmesi ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilmesiyle elde edilir (107, 108). SUV parametresi FDG uptake derecesinin yarı nicel ölçütüdür ve PET yorumlanmasında önem taşımaktadır. Bu değeri; plazma glikoz düzeyi, enjeksiyondan sonra geçen süre, vücut ağırlığı veya vücut yüzey ölçümü, belirlenen alanın büyüklüğü, tarayıcı sistemin rezolüsyonu, rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltmenin tipi gibi faktörler etkiler. Ancak nekrotik komponenti olan lezyonlarda, 1 cm'den küçük lezyonlarda ve yüksek glikoz ya da insülin düzeyi olan hastalarda bir miktar yanıltıcı olabilmektedir (8).

$$SUV_{max} = \frac{\text{Seçilen alandaki ortalama FDG aktivitesi (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen FDG aktivitesi (mCi) / vücut ağırlığı (kg)}}$$

SUV hesaplamada değişik yöntemler vardır. İlgi alanı (ROI) manuel veya adaptive tresholding method olmak üzere 2 tekniği göre ölçülür (109). SUV_{max} lezyonda en yüksek pixel değeridir. Gürültüden fazla etkilenir ve genelde gerçek değerinin altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir (108). SUV_{mean}, lezyonun konturlarını içine

alan ROI alanındaki pixellerdeki SUV'ların hesaplanan ortalama değeridir. SUVmean çizilen ROI alanına göre ve kabul edilen metabolik tümör volümüne (MTV) göre değişkenlik gösterir. Adaptive thresholding method'ta SUVmax değerinin %35-44 eşik değeri kabul edilerek SUVmean ve MTV değerleri program tarafından hesaplanır. (110, 111)

2.4.2.2.3. Total Glikolitik Aktivite (TGA)

Lenfomada FDG tutulum yoğunluğunu etkileyen histolojik alt tip (HL ve NHL gibi), grade'i (indolent ve agresif gibi), canlı tümör hücresi oranı, tümöral hücre proliferasyon hızı, glikoz metabolizmasının upregülasyonu, tümöre özgü yollar, tümöral hücrelerin lokal perfüzyon hızı ve hipoksi varlığı gibi faktörler aynı histolojik alt tip içinde lezyonlar arasında heterojeniteye ve farklı tümör gradeleri arasında lezyonların metabolik aktivitelerinde çakışmalara neden olmaktadır (15). Heterojen ROI alanı olan bir lezyonda SUVmax, doğal intralezyoner örnekleme hatası oluştururken, homojen ROI alanı olan bir lezyonda SUVmax, lezyonun ortalama metabolik aktivitesini abartabilmektedir (112). Bununla birlikte SUVmean tüm lezyonun pixel verilerine dayalı ölçüm verdiği için, lezyonun gerçek ortalama metabolik aktivitesine en yakın istatistiksel tahmini göstermektedir (112). Ancak pratikte SUVmean lezyonu seçerken boyutunu ve şeklini belirleyen operatöre, geri plan aktivitesinin yoğunluğuna ve uniformitesine bağlı oldukça değişkenlik gösterebilmektedir (16, 108).

Literatürde son zamanlarda bir çok çalışma global hastalık değerlendirilmesinde global hastalık yükünü değerlendiren kantitatif parametre "Total glikolitik aktivite (TGA)" üzere çalışmaktadır. Başka tabirlerle total lesion glycolysis (TLG), metabolic volume product (MVP), whole-body metabolic burden (WBMB) olarak adlandırılmaktadır (112). Bu parametre metabolik ve anatomik modalite verilerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur (16, 17). İlk kez 1999'da Larson ve ark. 41 malignitesi olan hasta lezyonlarında TGA bakılmasını ve tedavi öncesi-sonrası RI-TGA kullanımının önemini göstermiştir. TGA (SUVmean X MTV (F18-FDG PET automatic adaptive image thresholding technique ile elde edilen) olarak kabul etmişler) değerlerindeki değişikliğin SUV'daki değişiklikten daha fazla olduğunu ve

görsel skorlama ile değerlendirilen sonuçlara daha yakın olduğu gösterilmiştir (17). Bazı çalışmalarda TGA; SUVmax X MTV olarak tanımlanırken (113), çoğu çalışmada SUVmean X MTV olarak tanımlanmıştır(17, 114-116).

2.5. LENFOMADA NODAL VE EKTRANODAL TUTULUMU BELİRLEMEDE F18-FDG PET/BT KULLANIMI

Lenfoma görüntüleme ve PET üzerine ilk bildiri 1987 yılında sunulmuştur (117). Günümüzde FDG-PET görüntüleme lenfomaların evrenmesi, yeniden evrenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, malign transformasyonun belirlenmesi ve tedavi sonrası izlemde yaygın olarak kullanılmaktadır.

FDG tutulum düzeyi ile lenfomanın histolojik derecesi arasında korelasyon bulunmuştur. Farklı histopatolojik lenfoma tipleri farklı düzeylerde FDG tutulumu gösterebilmektedir (Tablo 15). Yüksek dereceli lezyonların daha yüksek metabolik aktivite göstermesine rağmen düşük dereceli lezyonların görüntülenmeye yetecek kadar FDG tutmayabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Tablo 15. HL & NHL’da farklı histopatolojik tiplerin FDG tutma özellikleri

B-Hücreli NHL	FDG Tutulumları
Diffüz Büyük B Hücreli NHL	Yüksek
Burkitt Lenfoma	Yüksek
Büyük hücreli & Anaplastik Lenfoma	Yüksek
Foliküler Lenfoma (grade 3)	Orta-Yüksek
Foliküler Lenfoma (grades 1-2)	Hafif-Orta
Mantle Hücreli Lenfoma	Hafif-Orta
Marjinal zone Lenfoma (MALTomalar dahil)	Ametabolik-Yüksek
Küçük Lenfositik Lenfoma (KLL)	Ametabolik-Hafif
T-Hücreli NHL	
Ekstranodal NK/T-hücreli Lenfoma	Yüksek
Periferel T-Hücreli Lenfoma	Yüksek
Yetişkin T-hücreli Lenfoma/Lösemi	Orta
Kutanöz T-hücreli Lenfoma	Orta
Mikosiz Fungoides & Sezary Sendrom	Hafif
HL	
Nodüler Sklerozan HL	Yüksek
Mikst Hücreli HL	Orta-Yüksek
Lenfositten Fakir HL	Orta-Yüksek
Lenfosit baskın HL	Hafif

Lenfomalarda hastanın prognozu ve optimal tedavi yöntemini belirleyen başlangıçtaki hücre tipi ve evredir. Bu nedenle doğru evreleme hayati önem taşır. Konvansiyonel evreleme yöntemleri ile tüm olgularda doğru evreleme yapmak mümkün olmayabilir. Lenfoma evrelemede PET’in duyarlılığı %88-97 arasında değişmektedir. Evreleme, yeniden evreleme ve ekstranodal (EN) tutulumlarını göstermede kontrastlı BT ve PET/BT’nin sensitivite ve spesifiteleri Tablo 16’te gösterilmiştir. (11, 83, 99, 118)

Tablo 16. NL ve NHL'da Evreleme, Yeniden evreleme ve EN tutulumlarının göstermede Kontrastlı BT ve PET/BT'nin Sensitivite ve Spesifiteleri

	Evreleme		Yeniden Evreleme			EN tutulumu	
	Sens. (%)	Spes. (%)	Sens. (%)	Spes. (%)	Doğruluk (%)	Sens. (%)	Spes. (%)
PET/BT	97	100	96	99	98	88	100
Kont.BT	87	85	61	89	84	50	90

*EN=Ekstranodal; Kont.BT=Kontrastlı BT, Sens=Sensivite, Spes=Spesifite,

Toraks ve özellikle abdominal bölgede BT'ye üstün olarak bilinmektedir. Hem evrelemede, hem de takipte mediastinal lenf nodu tespitinde PET'in %94 özgüllük ve %96 duyarlılık ile BT'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (5, 119).

Supradiyafragmatik yerleşimli olduğu değerlendirilen olguların %20-30'unda laparatomide infradiyafragmatik hastalık olduğu da tespit edilmektedir. Bu yüzden tüm vücut görüntülemeye imkan veren PET görüntüleme bu açıdan daha avantajlıdır.

Ekstranodal organ tutulumu prognostik öneme sahiptir. Yine ekstranodal hastalık ile küçük ya da sınırda küçük lenf nodlarının saptanmasında da PET, BT'ye üstündür (120). Primer etkilenen LN bölgesinden uzakta ekstranodal organ tutulumu evreyi 3-4 yapmaktadır. Ancak primer ekstranodal organ tutulumu ile presente olan hastalar, evre 1-2 kabul edilmektedir. Glass ve ark.nın yayınladıkları 91306 hastayı içeren raporda; primeri lenf nodu bölgelerinden köken alan NHL'lar daha ileri evre presente olurken (%55.8 evre 3/4); primeri ekstranodal organlardan veya LN bölgesi olmayan yerlerden köken alan NHL'lar erken evre presente olmaktadırlar. (sırasıyla %64.7 ve %74, evre 1&2) (121). Karaciğer ve dalak tutulumu NHL'da sırasıyla % 15 ve % 22 oranında gözlenmektedir. BT ile boyut büyümesi esasına göre organ tutulum kararı vermek her zaman güvenilir olmayabilir. FDG-PET'in, BT'ye göre %38 oranında daha fazla karaciğer ve dalak tutulumu saptadığı görülmüştür (83, 118)

Tanı anında kemik iliğinde histolojik lenfoma tutulumuna, HL'da %5-15, düşük evre NHL'da %50-80, yüksek evre NHL'da %25-40 oranında rastlanmaktadır (15, 48, 103, 122). Kemik tutulumlarının BT ile gösterilmesi için kemik destrüksiyonu olması gerekmektedir. Ancak kemik iliği tutulumunda kemikte destrüksiyon

izlenmez ve BT bu bulguyu kaçırmaz (122). FDG-PET/BT ile hem diffüz hemde fokal kemik iliği tutulumları saptanabilmektedir (122). Lenfoma vakalarında evreleme için ağırlı ve invaziv bir yöntem olan kemik iliği biyopsisine ihtiyaç olup olmadığı devam eden bir tartışma konusudur (123). Heterojen karakterde kemik iliği tutulumlarında Kİ aspirasyon veya biopsisinin örneklem hatası nedeniyle duyarlılık düşük olmaktadır (15). NHL'lı hastalarda %22-%30 oranında, tek tarafta ilik tutulumu olduğu bildirilmiştir (15). Kemik iliğini değerlendirmede MRI en duyarlı yöntem olmakla birlikte tüm vücut MR görüntüleme hem pahalıdır hem de pratik değildir (124). Ayrıca MR ile diffüz lenfoma tutulumunda, enfeksiyonda ya da kemik iliği hiperplazisi gibi durumlarda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. FDG-PET/BT'nin lenfomada Kİ tutulumunu değerlendiren 13 çalışmayı içeren (587 hasta) bir meta-analizde FDG-PET'in Kİ tutulumunu tespit etmedeki duyarlılığı %51 (95% CI 38-64%), özgüllüğü %91 (95% CI 85-95%) olarak bulunmuştur (125). HL'da (%76) ve agresif NHL'larda (%43) duyarlılık indolent NHL'lara göre daha yüksek bulunmuştur (125). Tek taraflı ilik biyopsisi negatif gelen birçok hastada FDG-PET ile negatif olan tarafta lenfomanın fokal ilik tutulumu saptanabilmektedir (103). Bir çalışmada Kİ biopsisi negatif gelen hastaların %12.8'inde FDG-PET ile kemik iliği tutulumu gösterilmiş ve hastaların %10'unda upstaging'e neden olmuştur (103). Aynı çalışmada Kİ biopsisi ile tutulum gösterilen hastaların %5'inde FDG-PET'te tutulum saptanmamıştır. FDG-PET'in yanlış negatif olduğu bu vakaların hepsi düşük dereceli lenfoma tanılı hastalardır. Düşük dereceli lenfomalarda malign hücre sayılarının az olması, düşük FDG afinitesi göstermesi nedeniyle Kİ tutulumu düşük olup, fizyolojik uptake ile karışabilir. Bu nedenle PET görüntüleme lenfoma evrelemede kemik iliği biyopsisinin yerini alamamıştır (103).

2.6. LENFOMADA TEDAVİ YANIT DEĞERLENDİRMEDE PET/BT

Günümüzde lenfoma için 1999 yılında IWG (International Working Group) lenfomada yanıt kriterleri konusunda guideline yayınlamıştır. (Tablo 17)(126). Bu yanıt kriterleri BT ve MRG gibi anatomik görüntüleme yöntemlerini kapsamakta, BT ile büyümüş lenf nodlarının boyut azalması ve kemik iliği aspirasyon ve biopsisi ile kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesine dayanmaktadır.

Tablo 17. Lenfomalar için yanıt kriterleri (*PET dahil değil*)

Yanıt Kategorisi	Fizik Muayene	Lenf Nodları	Lenf Nodu Kitleleri	Kemik İliği
TY	Normal	Normal	Normal	Normal
TYd	Normal	Normal	Normal	Belirsiz
	Normal	Normal	SPD>% 75 azalma	Normal yada Belirsiz
PY	Normal	Normal	Normal	Pozitif
	Normal	6 en büyük dominant nodülün SPD \geq %50 azalma	6 en büyük dominant nodüller kitlenin SPD \geq %50 azalma	İlişkiz
	Dalak/KC küçülme	\geq %50 azalma	\geq %50 azalma	İlişkiz
Relaps/ PH	Dalak/KC büyüme, yeni bölgeler	Yeni/ Artmış	Yeni/ Artmış	Tekrar ortaya çıkmış

SPD: the sum of the products of the greatest diameters

IWG tarafından yayınlanan guideline 2007 yılında IHP (International Harmonization Project) tarafından revize edilmiştir (Tablo 18) (102, 127). Bu revizyonda yanıt kriterlerinin değerlendirilmesine immünohistokimyasal, flow sitometri ve FDG PET sonuçları dahil edilmiştir. Buna göre doğrulanmamış Tam Yanıt (TYd) ekarte edilmiş, PET ile rezidüel kitleler ‘‘Parsiyel Yanıt (PY)’’ yada ‘‘Tam Yanıt (TY)’’ olarak tanımlanmıştır. Revize edilmiş sistemle tedavi yanıtları TY, PY, Stabil Hastalık (SH) ve Progrese Hastalık (PH) olarak sınıflandırılmıştır. PET/BT'nin dahil edilmesinin nedeni tedavi sonrası anatomik olarak tespit edilebilen kitlelerin sadece %20'sinde rezidüel canlı malign hücrelerin bulunmasıdır ki PET/BT ile nekrotik veya fibrotik doku ile rezidüel malign dokuların ayrımı yüksek doğrulukta yapılabilmektedir. Ancak radyoterapi sonrası 8-12 hafta, kemoterapi sonrası en az 3 hafta, tercihen 6-8 hafta sonra uygulanmalıdır (72). IHP, tedavi yanıt değerlendirilmesinde quantitative (sayısal) ve kaliteli (görsel) değerlendirmelerin yapıldığı çalışmalarda inceleyerek tedavi sonrası PET/BT değerlendirmesinde görsel yorumlamayı pozitif PET bulguları var demeye yeterli bulmuştur (102). Bunun için lokalizasyondan bağımsız olarak uzun aksiyal çapı >2 cm olan lezyonlarda PET pozitifliği için mediastinel kan havuzu aktivitesi referans alınmalıdır. Daha küçük lezyonlarda (\leq 1cm x 1cm çap) lezyon etrafındaki yumuşak doku aktivitesi referans

alınmalıdır. Bununla birlikte yanıtlara PET sonuçlarının dahil edilmesi ancak yeterli FDG tutulumu olan histolojik tipler için geçerlidir.

Tablo 18. Lenfomalar için Revize Edilmiş Yanıt Kriterleri (*PET dahil edilmiş*)

Yanıt	Tanım	Nodal Kitleler	Dalak, Karaciğer	Kemik İliği
TY	Hastalığa ait tüm bulgular kaybolmuş	a)Tedavi öncesi FDG-tutan (PET pozitif) lenfoma :PET negatif herhangi boyutta kitle b)Tedavi öncesi değişken FDG-avid/ PET negatif: BT’de normal boyuta ulaşmış	Palpe edilmiyor, kitleler kaybolmuş	Tekrarlayan biyopsilerde infiltrasyon kaybolmuş, eğer morfoloji belirsiz ise İHK olarak negatifleşmiş
PY	Ölçülebilir hastalıkta küçülme ve yeni bölge olmaması	En geniş ve dominant 6 lezyonun çaplarının toplamında \geq %50 azalma a)Tedavi öncesi FDG-tutan (PET pozitif) lenfoma: Önceki tutan lezyonlardan \geq 1 PET pozitif kitle. b)Tedavi öncesi değişken FDG-avid/ PET negatif: BT’de boyut azalması	Nodüllerin çaplarının toplamında ya da bir nodülün en büyük çapında \geq %50 azalma -Dalak/ karaciğer boyutunda artış yok	Tedavi öncesi pozitif ise ilişkisiz, hücre tipi belirlenmeli
SH	TY/PY ya da PH’a Ulaşmamak	a)Tedavi öncesi FDG-tutan (PET pozitif) lenfoma: önceki bölge lerde PET pozitifliği devam ediyor, yeni bölge yok b)Tedavi öncesi değişken FDG-tutan ya da PET negatif: BT’de boyut değişimi yok		
Relaps/ PH	Yeni lezyon ya da önceki lezyonlarda \geq %50 artış	-Herhangi kesitten \geq 1,5cm olan yeni lezyon(lar), -Birden fazla nodun çaplarının toplamının \geq %50 artışı, -Önceki kısa çapı >1cm olan nodlarda uzun çapın \geq %50 artışı -FDG-tutan lenfomada PET pozitif lezyonlar veya tedavi öncesi PET +’liği	Önceki nodüllerin çaplarının toplamında ya da tek bir lezyonda $>$ %50 artış	Yeni ya da tekrarlayan tutulum

*TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel Yanıt, SH: Stabil Hastalık, PH: Progresif Hastalık, İHK: İmmünohistokimyasal

IWG kriterlerine ¹⁸F-FDG-PET'in entegrasyonunun sonuçları Juweid ve ark tarafından 54 NHL'lı hastayı içeren çalışmada gösterilmiştir. Hastalara 4-8 siklus CHOP kemoterapisi tamamlandıktan 1-16 hafta sonra BT ve ¹⁸F-FDG-PET çekilmiş ve tedavi yanıtları IWG kriterleri ve FDG-PET entegre edilmiş IWG (IWG+PET) ile tam yanıt (TY), doğrulanmamış TY (TYd), parsiyel yanıt (PY), stabil hastalık (SH) ve progresif hastalık (PH) olarak sınıflandırılmıştır. TY, TYd, PY, SH ve PH yanıt izlenen hasta sayıları IWG ile değerlendirildiğinde sırasıyla 17, 7, 19, 9 ve 2 iken IWG+PET ile değerlendirildiğinde 35, 0, 12, 6 ve 1'dir. Aynı çoklu değişkenli analizlerde IWG ve IWG+PET ile PY olan hastalar TY olan hastalara göre daha kısa progresyonsuz sağkalıma (PFS) sahiptir. Bununla birlikte aynı analize her iki model dahil edildiği zaman PFS için sadece IWG+PET bağımsız belirleyicidir. IWG ile PY ve IWG+PET ile TY olan 10 hasta ile IWG ile TY ve IWG+PET ile TY olan 17 hasta arasında anlamlı PFS farkı saptanmamıştır. Bu sonuç IWG+PET'in IWG ile PY olarak değerlendirilen hastaların içinde daha iyi bir prognostik grubun olduğuna işaret etmektedir. Aynı şekilde progresyonsuz sağ kalım analizinde; IWG ile PY ve IWG+PET ile PY olan 9 hastanın progresyon için risk oranı (HR) IWG ile TY ve IWG+PET ile TY olan 17 hastadan 58.6 kat fazla çıkmıştır (p=0.001). Bu sonuçta PET'in prognoz tayini açısından PY'lı hastaları daha iyi ayırdedebildiğini göstermektedir. Agresif lenfomalı hastalar için IWG'a kıyasla PET entegre IWG'nin daha güncel ve güvenilir yanıt klasifikasyonu sağladığı sonucuna varılmıştır(128)

Düşük dereceli lenfomaların çoğunda FDG tutulumu görülse de bazı indolent lenfolamalarda tutulum saptanamayabilir, ya da saptanan tutulum agresif lenfomalarda olduğu kadar yüksek olmayabilir (129). Ancak yapılan çalışmalarda düşük dereceli lenfomaların seyri sırasında yılda %5-10 oranında daha agresif bir tipe transformasyon geliştirdiği gösterilmiştir (130). Transformasyona ait klinik şüphe durumunda PET klinik şüpheyi destekler şekilde indolent lenfomada daha önceden tutulmamış alanların parlaması şeklinde görüntü verir. Ayrıca histopatolojiyi saptayabilmek için en uygun biyopsi yerinin (SUV'un en yüksek olduğu bölgenin) seçilmesine de yardımcı olur. Transformasyon olduğunda SUV değerleri agresif lenfoma düzeyinde seyrederek Standart uptake değerinin 13'den büyük olması %90 oranında agresif lenfomayı; 6'dan küçük olması ise genellikle indolen bir lenfoma tutulumunu destekler (130). Ancak birçok vakada SUV

ölçümlerinde gözlenen değişkenlikler yüzünden lenfomanın agresif transformasyonun tanısında FDG-PET biyopsinin yerini alamamıştır (130).

2.7. LENFOMADA İNTERİM PET/BT'NİN REKÜRRENS, TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ BELİRLENMESİNDEKİ ÖNEMİ

HL ve agresif NHL tedavisindeki amaç tam yanıt (TY) elde etmektir ki bu kür için gereklidir. Tedavi sonrasında tam yanıt elde edilemeyen hastalara değişik kurtarma tedavi rejimleri uygulanabilir. Dolayısıyla, planlanan tedavinin bitiminden sonra remisyonun doğru şekilde değerlendirilmesi, tam yanıt gösteren hastalarda tedaviye bağlı toksisiteyi ve uzun dönem morbiditeyi önlemek ve tam yanıt göstermeyen hastaların tespit edilip gerekli tedavi rejimlerinin uygulanmasına olanak sağlar. Bir çok çalışma, FDG PET'in tutarlı bir şekilde evreleme ve yeniden evrelemede olduğu kadar malign lenfomalarda tedavi yanıtını değerlendirmede de güvenilirliğini rapor etmektedir (131). PET görüntüleme ile olguların %62'sinde tedavi yaklaşımının değiştiği; diğer yöntemler ile remisyona girdiği kabul edilen olguların %50'sine yakın bir kısmında ise rezidü hastalığın tespit edildiği bildirilmektedir (108).

Başlangıç PET'i olan bir hastada FDG-PET ile bir kemoterapi kürü sonrasında bile tümörün kemosensitivitesi hakkında fikir sahibi olunabilecek iken BT ile değerlendirme için bir çok kemoterapi seansına ihtiyaç duyulmaktadır (132). İlk kür tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında FDG-PET taraması yapılarak tümörün kemosensitivitesini belirlenebilir. Bu tespit bundan sonraki etkin tedavi planının belirlenmesi ve hastalığın prognozunu öngörmeye büyük önem taşır. Tedavi sırasında erken yanıtın değerlendirilmesi özellikle NHL için önemlidir. Çünkü NHL'da kemoterapiye yanıt hastaya göre değişkenlik gösterir ve tedaviye yanıtın hızı prognostik açıdan önemlidir (7, 133). Kemoterapi arasında yapılan interim FDG-PET'in prognostik değerini inceleyen çok sayıdaki çalışmada PET pozitif olan hasta grubunda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarının PET negatif hasta grubuna oranla daha düşük olduğu tespit edilmiştir (134, 135). Yine yapılan son çalışmalarda interim PET'in HL'da International prognostik skorlaması ve

DBBHL'da IPI skorlaması gibi oturmuş klinik parametrelere göre daha güçlü prognoz belirleme aracı olduğu gösterilmiştir (109, 136, 137) Yapılan son meta analizlerde, interim-PET'in prognozu öngörmeye HL 'da %65-100 duyarlılığa, %94-100 özgüllüğe sahip olduğu; DBBHL'da %50-100 duyarlılığa, %73-100 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (11, 136)

Kemo yada radyoterapi sonrası tümör boyutunda henüz bir değişiklik ortaya çıkmadan önce tümör metabolizmasında değişiklikler başlar. Etkin bir kemoterapi sonrası tümörün metabolik aktivitesinde ilk 7 gün içinde yaklaşık %75-90 oranında bir azalma gerçekleşir. Kemoterapi sonrası yüksek metabolik aktivitenin devam etmesi tedaviye yanıt olmadığını gösteren bir bulgudur.

Kostakoğlu ve arkadaşlarının (135) yaptığı çalışmada PET'in ilk kür kemoterapi sonrasında prognozu öngördüğü, tedavi sonucu hakkında önemli bilgiler sağladığı belirtilmiştir. İlk siklus kemoterapi sonrası FDG aktivitesi devam eden olguların %90'ından fazlasında relaps izlenmiş; FDG aktivitesi kaybolan olguların ise %85'i minimum 18 ay takip süresince remisyonda kalmıştır (135). Tedavi sonucunu belirlemede interim PET görüntüleme, tedavinin tamamlanması sonrası yapılan görüntülemeye göre daha yüksek doğruluğa sahip olduğu, risk sınıflamasının prognozu öngörücü değerine ilave etkisi olacağı belirtilmiştir.

HL tanısı almış hastaların, ilk basamak tedavi ile %75-88 'i remisyona girmektedir. Ancak erken evre hastaların %10-15'i, ileri evre hastaların %20-30'u remisyona giremeyip, dirençli veya tekrarlayan HL nedeniyle ölebilmektedir (136). Nüksün erken saptanması ve KT rejiminin değiştirilmesi sağ kalım sürelerinde uzamaya neden olmaktadır. Ancak HL'da ara değerlendirmede kabul görmüş standardize universal rapor kriterlerinin olmaması HL tedavi sürecinde interim PET'in etkinliğini engellemektedir. 2009 yılında Deauville'de onkologların ve radyologların katıldığı bir toplantıda Lenfoma'da interim PET değerlendirmede bir konsensusa varılmıştır. Reziduel FDG tutulumu mediastinel kan havuzu veya karaciğer gibi anatomik bölgeler referans alınarak görsel değerlendirilecek ve 1-5 arası derecelendirilecek (Tablo 19) (136).

Tablo 19. Deauville 5PS (5-point scoring system) Kriterleri

Skor 1: uptake YOK
Skor 2: uptake \leq mediasten
Skor 3: uptake $>$ mediasten \leq karaciğer
Skor 4: orta düzeyde artmış uptake $>$ karaciğer
Skor 5: belirgin artmış uptake uptake $>$ karaciğer ve/veya lenfoma ile ilişkili yeni lezyon
Skor X: Lenfoma ile ilişkisiz artmış uptake gösteren yeni lezyon

Bu değerlendirme biçimi RATHL (Risk-adapted therapy for Hodgkin Lymphoma) ve IVS (International validation study for interim- PET in Hodgkin Lymphoma) çalışma grupları tarafından da tekrarlanabilir ve uygulanabilir bulunmuştur. (137, 138). IVS bu değerlendirmeyi test etmek için 3 yıllık tedaviye başarısız sağ kalım sonlandırma kriteri kabul edilerek 260 ileri evre HL hastasını inceledi. 2 kür ABVD tedavisi sonrası interim PET uygulanan hastaların interim PET sonrası tedavi rejimleri değiştirilmedi. Deauville 5 basamaklı skorlama sistemi (5PS) baz alınarak yorumlanan interim PET sonuçlarına göre; 45 (%17) hasta interim PET (+), 215 (%83) hasta interim PET (-) çıktı. 33 interim PET (+) hasta true pozitif, 203 interim PET(-) hasta true negatif, 12 hasta false negatif çıkmıştır. Sensitivitesi, spesifitesi ve doğruluğu sırasıyla %73, %94 ve %91' Ortalama 27.2 ay takip sonrası 3 yıllık PFS (progresyonsuz sağkalım) interim PET (+) olan hastalarda %28 iken, interim PET (-) olan hastalarda %95 olarak bulunmuştur (p<0.001)(139)

Ancak DBBHL tanısı almış hastalarda interim PET ile erken tedaviye yanıtı değerlendirmede vizuel analiz ile SUV bazlı değerlendirmenin karşılaştırıldığı bir çalışmada, SUV bazlı değerlendirmenin 2 yıllık EFS öngörmede doğruluğu %76.1 iken, vizuel değerlendirme ile % 65.2 bulunmuş, SUV bazlı değerlendirmenin vizuel değerlendirmeye göre tedavinin erken PET değerlendirmesinde prognostik önemi arttırdığı gösterilmiştir (140)

2.8. LENFOMADA EVRELEMEDE VE TEDAVİYİ DEĞERLENDİRMEDE DUAL FAZ F¹⁸-FDG PET/BT UYGULANMASININ ÖNEMİ

Birçok araştırmacı akciğer nodüllerinde (141), baş-boyun kanserlerinde (142), pankreas tümörlerinde (143), meme kanserlerinde (144) ve lenfomalarda (145) evreleme esnasında Dual faz görüntülemenin tanısal doğruluğu belirgin arttırdığını göstermiştir. Erken ve geç görüntülemelerde tümörlerin ortalama SUV değerlerinde %12'lik artış gösterilirken, inflamatuvar lezyonlar, fizyolojik FDG tutulumu gösteren bölgelerin FDG aktiviteleri sabit kalmış veya giderek azalmıştır (142). Malign lenfoma lezyonlarında uptake'lerinin iv enjeksiyon sonrası zaman geçtikçe arttığıda izlenmiştir (146)

IHP, PET çekim zamanını iv FDG enjeksiyondan 60±10 dk sonra olarak önermektedir. Ancak çalışmalar göstermiş ki; malign lezyonların FDG uptake değerleri, 90-150 dk'lara kadar artma eğilimindedir. Ahmadzadehfar ve ark.ı; mezenterik foliküler B-hücreli NHL (grade 1)'da 90.dk'da SUVmax:3.4 iken 150.dk'da 5.2 olduğunu göstermişlerdir (147). Jeanguillaume ve ark.ı; SSS'de lokalize nüks DBBHL'nın 6 saat sonra 1.saat erken görüntülemeye göre daha görünür olduğunu belirtmişlerdir (148). Dirisamer ve ark.nın yaptığı çalışmada; 100.dk'da alınan geç görüntü ile erken görüntülemeye kıyasla %30 daha fazla karaciğer metastazlarını tesbit edilmiştir (149). Bu ve benzeri çalışmalar göstermişlerdir ki; geç alınan görüntüleme ile hastalığın yayılımı daha doğru rapor edilmekte ve tedavi ve prognoza belirgin etki eden evrelemenin doğruluğunu arttırmaktadır (146)

Satoh ve ark. stereotaktik RT ile tedavi alan KHDAC'larda takipte prognozu ve risk faktörleri değerlendirme amaçlı evreleme esnasında dual faz PET/BT çekmişlerdir. 57 hastayı 7 ay takip etmişler ve lokal nüks, bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metastazlarına bakmışlardır ve sırasıyla 17 (%30), 12 (%21) ve 17 (%30) saptanmıştır. Dual faz PET/BT görüntülemesinde elde edilen Retansiyon Index (RI) uzak metastazı öngörmekte anlamlı ölçüde başarılı bulunmuştur (HR 47.546, p=0.026). Ancak lokal nüksü ve bölgesel lenf nodu metastazlarını öngörmekte aynı başarıyı gösterememiştir. (sırasıyla HR 0.175, p=0.246 ve HR 0.109, p=0.115). (150)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kapsam Dışı Araştırmaları Değerlendirme Kurulunun 04.12.2012 tarihli, 16/7 no'lu karar numarası ve KOU KAEK2012/146 Proje No'lu etik kurul onayı ile (EK-1) Dual Faz PET/BT 'nin lenfoma tanısı almış hastalarda tedaviye yanıtı öngörmedeki rolünün araştırılması planlandı.

3.1. ÇALIŞMA PLANI VE HASTALAR

Bu amaçla İç hastalıkları Anabilim Dalından Hematoloji Bilim Dalında Aralık 2012- Aralık 2013 tarihleri arasında histopatolojik olarak lenfoma tanısı almış ve evreleme amaçlı PET/BT taraması istenen, 60 hasta (23 HL, 37NHL tanılı) prospektif olarak incelendi. Aktif enfeksiyon ya da granümatöz hastalığı olan hastalar, eskiden başka malignite nedeniyle RT almış hastalar, mevcut sekonder bir malignitesi olan hastalar, evreleme PET/BT'sinde kahverengi yağ dokusu olan hastalar, FDG tutulumu göstermeyen NHL'lı hastalar ve standart protokol dışında tedavi alan hastalar dışlandı. 46 hasta (15 HL, 9 indolent NHL, 22 agresif NHL) incelemeye alındı. Bu hastaların 39'u (14 HL, 6 indolent NHL, 19 agresif NHL) interim PET/BT değerlendirmesine geldi ve çalışmaya 39 hasta dahil edilerek analizler yapıldı.

3 alt tip arasında PET/BT semikantitatif değerleri açısından fark olup olmadığına tüm hastaların lezyonları dahil edilerek bakıldı. Bununla birlikte tedavi yanıtı göre yapılan analizlerde tam yanıt kabul edilen lezyonlara, parsiyel yanıt gözlenen hastaların tam yanıtlı lezyonları dahil edilmedi. Tam yanıt gözlenen hastaların tam yanıt veren lezyonları ile parsiyel yanıt gözlenen hastaların parsiyel yanıt gösteren lezyonları karşılaştırıldı.

Nodal tutulumlar; waldeyer halkası, sağ/sol servikal, sağ/sol supraklavikular, sağ/sol infraklavikular, sağ/sol aksiller-pektoral, hiler, mediastinal, paraaortik, dalak, mezenterik, sağ/sol pelvik, sağ/sol inguinal-femoral, sağ/sol epitroklear-brakial, sağ/sol popliteal olarak tanımlanan lenfadenopati alanları kabul edilmiştir. Extranodal tutulumlar; kemik iliği, dalak, timus, akciğer, plevra, karaciğer,

gastrointestinal sistem, kemik, cilt, yumuşak doku olarak kabul edilmiştir. Bulky hastalık olarak 10 cm ve üzerindeki kitleler veya mediastende ise toraks çapının en geniş yerinin 1/3'ünden fazlasını kapsayan kitleler sayılmıştır. Hastalar WHO kriterlerine göre klinikopatolojik olarak HL, indolent NHL ve agresif NHL olarak 3 gruba ayrılmıştır.

3.2. İLK SIRA TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Hastalar, KÜTFH Hematoloji Bilim Dalı'nda histopatolojik alt tiplerine göre kliniğın standart protokolüne göre tedavi edildi. Buna göre; HL hastalarına ABVD, NHL hastalarına ise rituksimab içeren veya içermeyen CHOP kemoterapi protokolü uygulandı. Farklı KT rejimi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara en az 3, en fazla 4 kr KT sonrası kemosensitivitenin değeriendirilmesi amacıyla interim F¹⁸ FDG PET/BT görüntülemesi yapıldı.

3.3. PET/BT GÖRÜNTÜLEME

Tedavi öncesinde tüm hastalara Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda F-18 FDG PET/BT cihazı (G.E Discovery 690) ile bazal tüm vücut görüntüleme yapıldı. Bazal görüntülemede dual faz uygulamak adına 60.dk'da erken PET/BT, 120.dk'da geç PET/BT görüntülemesi yapıldı. Kemosensivitenin belirlenmesi amacıyla 3.veya 4. kr KT (iPET) sonrası interim PET/BT görüntülemesi uygulandı. Tüm hastalara PET/BT yöntemi hakkında bilgi verildi ve onamları alındı.

Hastalardan PET/BT taramaları öncesi en az 6 saat a kalmaları istendi. İşlem ncesi tüm hastaların kan glikoz değeri glikometre (One Touch Select. China) ile ölçüldü. Kan glikoz değeri 180 mg/dl'nin altındaki hastalara 296-555 MBq (8-15 mCi) FDG (Monrol,Eczacıbaşı) intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötik maddenin biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması amacıyla hastalar sakin ve rahat bir ortamda, hareket etmemesi tavsiye edilerek 60 dakika bekletildi. Bekleme süresi sonunda hastaların mesaneleri boşaltıldıktan sonra sırtüstü pozisyonda PET/BT tarayıcı yatağına yatırıldı.

PET/BT çekiminin BT görüntüleri nondiyagnostik görüntüleme olup, esas olarak FDG PET imajlarının atenüasyon düzeltilmesinde ve anatomik lokalizasyonunda kullanıldı. BT parametreleri; otomatik doz modülasyonu (70-100 mAs) ve 120kVp değeri, kesit kalınlığı 3.75 mm olup, ve supin pozisyonda verteksten uyluğa doğru, periferel T hücreli lenfomalı hastalarda ve ekstremiteden tanı alan hastalarda tüm vücut görüntüleme uygulanmıştır. BT görüntülerini takiben verteksten proksimal uyluğa doğru/alt ekstremiteye doğru supin pozisyonda 7-8 yatak pozisyonu (tüm vücut görüntüleme 12 yatak pozisyonu), her yatak pozisyonu 3 dakika süreli, kesit kalınlığı 3 mm PET emisyon görüntüleme uygulanmıştır. Entegre PET/BT kamerada, 3D modunda emisyon ve transmisyon füzyon görüntüleme yapıldı. Enjeksiyondan 2 saat sonra aynı protokole PET/BT incelemesi tekrarlanmıştır. Rekonstrüksiyon için iterativ algoritma kullanılmıştır

Çekim kapsamına giren bölgelerin transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde 0,3 cm kalınlıkta ardışık kesitleri oluşturuldu. Görünüm olarak anormal olduğu düşünülen tüm FDG birikimlerinde iş istasyonu bilgisayarından PET Rewiev görüntüleme programı kullanılarak SUVmax ve SUVmean değerleri saptandı.

3.4. PET/BT DEĞERLENDİRME PROTOKOLÜ

PET/BT'lerin görsel değerlendirmesinde en az bir lenfatik lojda mediasten kan havuzundan daha yoğun FDG tutan bir lenf nodu veya ektranodal bir organda kendi fizyolojik geri plan (background) aktivitesinin üzerinde FDG tutulumu olması durumunda PET çalışması pozitif olarak kabul edildi (146, 151). Mediasten kan havuzu için ideal bölge olarak literatürle uyumlu olarak subkarinal alan veya aort kökü baz alınmaktadır (152).

PET pozitif olan bölgelerdeki en aktif gözüken lezyonların maksimum standart uptake (SUVmax) değerleri hesaplandı. SUVmax değeri çizilen ilgi alanındaki (ROI) en yüksek SUV değeri kabul edildi. MTV ve SUVmean hesaplamada genel bilgilerde açıkladığımız, literatürde de çokça bahsedilen adaptive threshold method yöntemi kullanılmıştır (110, 111). Bu çalışmada maksimum lezyon aktivitesinin (SUVmax) %35 eşik değeri kabul edilmiştir (153).

Her nodal ve ektranodal lezyonlara ilgi alanı (ROI) çizilerek SUVmax, SUVmean, MTV değerleri kaydedildi. Erken çekimdeki lezyonların SUVmax, SUVmean, MTV değerleri sırasıyla “ E-SUVmax, E-SUVmean, E-MTV”, geç çekimdekiler “G-SUVmax, G-SUVmean, G-MTV” olarak adlandırıldı. Geç görüntüleme ROI aynı lokalizasyona uygulandı. Ancak batın lezyonlarında, geç görüntüleme bağırsak hareketinden dolayı lezyonun ilgi alanına giren bağırsak aktivitesini ilgi alanına sokmamak için ROI alanında ufak düzeltmeler yapıldı. Bulky veya konglomere nodal-extranodal tutulumlarda lezyon erken ve geç görüntüleme transaksiyal kesitlerde aynı ROI alanı kullanılarak ölçümler yapıldı.

Yine evreleme esnasında lezyonunların global tümör yükünü ölçmek amaçlı literatürde son yayınlarda farklı tümör tiplerinde global hastalık değerlendirilmesinde potansiyel fayda sağladığı gösterilen (16, 17, 112, 154-160) MVP (Metabolik Volume Product) diğer adıyla TLG (Total Lesion Glycolysis) veya TGA (Total Glycolytic Activity) değerlerine bakıldı. Bu değer lezyonun volumetrik ve metabolik değişkenlerini birlikte değerlendirerek global hastalık yükünü göstermeye yarayan prognostik önemi SUV parametreleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gösterilen semikantitatif bir parametredir (154, 161).

Lezyon bazlı değerlendirmede evreleme esnasında uptake gösteren lezyonların dual faz görüntüleme SUVmax artış oranları Retansiyon İndeks (RI-SUVmax) ve G-SUVmax ile E-SUVmax arasındaki fark Delta SUVmax (Δ SUVmax) bakılarak değerlendirildi. TGA artış oranları Retansiyon İndex (RI-TGA) ve G-TGA ile E-TGA arasındaki fark Delta TGA (Δ TGA) olarak değerlendirildi. (146, 151).

Buna göre;

$$\text{RI-SUVmax (\%)} = \frac{(\text{GeçSUVmax} - \text{ErkenSUVmax})}{\text{Erken SUVmax}} \times 100$$

$$\Delta\text{SUVmax} = \text{GeçSUVmax} - \text{ErkenSUVmax}$$

$$\text{TGA} = \text{SUV}_{\text{mean}} \times \text{MTV}$$

$$\text{RI-TGA (\%)} = \frac{(\text{Geç TGA} - \text{Erken TGA})}{\text{Erken TGA}} \times 100$$

$$\Delta\text{TGA} = \text{Geç TGA} - \text{Erken TGA}$$

Hasta bazlı değerlendirmede literatürle uyumlu olarak her hasta için belirtilen SUV_{max} değeri o hastanın en yoğun tutan lezyonu, tüm vücut TGA değeri ise lezyonlarının TGA değerleri toplamı (tüm vücut TGA-TVTGA) olarak belirlenmiştir (156, 158, 162, 163).

Hasta bazlı TVTGA = Hastanın lezyonlarının \sum TGA

Hasta bazlı TVMTV = Hastanın lezyonlarının \sum MTV

İnterim PET bulgularına göre tedaviye yanıt değerlendirilmesi IWG-PET grubunun IHP grubu ile en son 2007’de revize ettiği tedavi yanıt değerlendirme kriterlerine göre görsel değerlendirme ile yapıldı (102, 127). Buna göre interim PET’i tamamen normale dönenler “**tam yanıt**”, en büyük 6 lezyonunun çapları toplamında \geq %50 azalma gösteren ve önceden FDG tutulumu olan alanda halen FDG tutulumu pozitif olan lezyonlar (“PET pozitifliği; çapı >2 cm olan lezyonda mediastinel kan havuzu aktivitesinden yüksek olması, <2 cm olan nodülde zemin aktivitesinden yüksek olması”) “**parsiyel yanıt**” olarak gruplandırıldı. Çalışmamızda lezyonlarda gerileme olmayan (**yanıtsız**) ve yeni lezyon gelişen ya da mevcut lezyonlarda FDG tutulumu artan (**progresif hastalık**) lezyon veya hasta bulunmamaktaydı.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Hastaların tanımlayıcı istatistikleri ve istatistiksel analizleri yapılırken IBM SPSS Statistics 20 (SPSS, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz sonucu P değeri <0,05 ise anlamlı olarak kabul edilmiştir. ROC analizleri MedCalc 12.7.7 free-trial versiyonda yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığı merkezi limit teoremine göre histogram eğrileri kullanılarak test

edilmiştir. Değişkenlerimizin normal dağılmadığı saptanmış ve değerleri ‘‘ortanca (%25-75)’’ olarak ifade edilmiştir. 3 grupta da erken ve geç PET görüntülemelerdeki SUV ve TGA değişkenleri arasında fark olup olmadığı Wilcoxon Sign testi ile karşılaştırılmıştır. 3 grup arasında SUV ve TGA değişkenleri açısından fark olup olmadığı Kruskal-Wallis ve çoklu karşılaştırma testleri ile bakıldı. Tedaviye tam yanıtli ve parsiyel yanıtli lezyonlar arasındaki sayısal parametreler karşılaştırılırken Mann Whitney U testi; kategorik veriler karşılaştırılırken ise Ki Kare testi kullanılmıştır. E-SUVmax, G-SUVmax, E-SUVmean, G-SUVmean, E-TGA , G-TGA, Δ SUVmax, RI-SUVmax, Δ TGA ve RI-TGA değerlerinin tedaviye tam yanıtli lezyon ve parsiyel yanıtli lezyon ayırmadaki duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif tahmin ettirici değerleri hesaplanırken ROC analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ VE HİSTOPATOLOJİK ALT TIPLERİ ÖZELLİKLERİ

Dosyalar arşivden çıkarılarak incelendi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları, cinsiyetleri, tanıları, histolojik alt tipleri, evreleri, almış oldukları tedaviler hasta dosyalarından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın, 25'i erkek (%64.1), 14'ü kadın (%35.9); ortalama yaşları ise 53 ± 14.6 (23-75) yıl idi.

Hastalar agresif NHL, indolent NHL, HL olmak üzere 3 farklı alt gruba ayrıldı. Agresif NHL histopatolojik alt tipleri 16 diffüz büyük B hücreli, 3 periferik T hücreli, Indolent NHL alt tipleri 3 Marjinal zon lenfoma (1 Splenik MZL, 2 Extranodal MZL), 3 KLL/SLL ve 14 HL olarak dağılım göstermekteydi. Hastaların demografik özellikleri ve histopatolojik tanıları Tablo 20 'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Hastaların Demografik Verileri ve Tanısal Histopatolojik Alt tipleri

Yaş (n=39)	53±14.6 (range 23-75)
Cinsiyet	
Kadın	14 (%35.9)
Erkek	25 (%64.1)
Histopatolojik alttip	
HL	14 (%35.8)
DBBHL	16 (%41)
Periferik T hücreli Lenfoma	3 (%7.7)
Marjinal Zon lenfoma	3 (%7.7)
Splenik Marjinal Zon Lenfoma	1
Extranodal Marjinal Zon Lenfoma (MALTOMA)	2
KLL/ SLL	3 (%7.7)

4.2. LEZYONLARIN HİSTOPATOLOJİK ALT TİPLERİNE GÖRE DAĞILIM ÖZELLİKLERİ

Evreleme esnasında 1103 lezyon değerlendirildi. Bu lezyonlar nodal ve extranodal olarak iki grupta incelendi. 14 HL tanılı hastaların 382 lezyonunu (348 nodal, 34 extranodal), 19 Agresif NHL hastalarının 642 lezyonu (477 nodal, 165 extranodal) ve 6 Indolent NHL hastalarının 79 lezyonu (47 nodal, 32 extranodal) çalışmaya dahil edildi. Lezyon dağılımları ile lenfoma histopatolojik alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.001$). Lezyonların histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. Lezyonların Lenfoma Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı

HP ALT TIPLER	HASTA SAYISI	LEZYONLARIN TUTULUM BÖLGELERİ		TOPLAM	
		NODAL LEZYON #	EXTRA NODAL LEZYON #		
HL	14	348	34	382 (%34.6)	P<0001
INDOLENT	6	47	32	79 (%7.2)	
KLL/SLL	3	9	2	11 (%1)	
Splenik MZL	1	28	26	54 (%4.9)	
Extranodal MZL (MALT Lenfoma)	2	10	4	14 (%1.3)	
AGRESİF	19	477	165	642 (%58.2)	
DBBHL	16	357	112	469 (%42.5)	
PTHL	3	120	53	173 (%15.7)	
TOPLAM	39	872 (%79.1)	231 (%20.9)	1103	

DBBHL:Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, HP:Histopatolojik, KLL/SLL:Kronik Lenfositik Lenfoma/Küçük Lenfositik Lenfoma,MZL:Marjinal Zon Lenfoma,PTHL:Periferik T hücreli Lenfoma

Kİ tutulumu pozitifliği; histopatolojik (HP) olarak Kİ tutulumu gösterilenler, Kİ PET’te pozitif olup HP confirmasyon sonucu yetersiz materyal gelen hastalar ve biyopsi yapılamayan hastalar pozitif; Kİ tutulumu negatifliği; histopatolojik (HP)

olarak Kİ tutulumu olmayanlar, PET’te negatif olup HP konfirmasyon sonucu yetersiz materyal gelen hastalar ve biyopsi yapılamayan hastalar negatif kabul edildi. Ayrıca PET’te Kİ tutulumu pozitif yorumlanıp, biyopsi ile negatif gelen hastalarda negatif kabul edildi. Buna göre; Kİ tutulumu pozitif 7 hasta, Kİ tutulumu negatif 32 hasta bulunmaktadır. Kİ tutulumu pozitif kabul edilen 7 hastanın 4’ü HP olarak konfirme edilmiş, 2’sine biyopsi yapılamamış, 1’i yetersiz materyal gelmiştir. Bu hastaların HP alt tiplerine göre dağılımı şu şekildedir: 3 hasta HL, 3 hasta indolent NHL, 1 hasta indolent NHL’dır. HP olarak Kİ negatif gelen 20 hastanın 5’inde PET Kİ tutulumu pozitif, 15’ünde negatif olduğu gözlenmiştir Kİ tutulumunun detaylı karşılaştırılması Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22. Kİ tutulumunun PET/BT ve Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması

		HP olarak Kİ tutulumu				Toplam
		YOK	VAR	YAPILAMAMIŞ	YETERSİZ	
PET’e göre Kİ tutulumu	YOK	15	-	12	-	27
	VAR	5	4	2	1	12
	Toplam	20	4	14	1	39

Agresif NHL hastalarının 10’unda (%52.6), HL hastalarının 5’inde (%35.7) Bulky lezyon varken, Indolent NHL hastalarında bulky lezyon yoktu ($p=0.06$). Agresif NHL hastalarının 6’sında (%31.6), HL hastalarının 4’ünde (%28.6), Indolent NHL hastalarının 2’sinde (%33.3) dalak tutulumu vardı. ($p>0.05$) (Tablo 23). Dalak ve Kİ dışında tutulum gösteren diğer ektranodal bölgeler; farenks, mide, kemik, akciğer, karaciğer, timüs ve cilt/yumuşak doku’dur. 15 hastada (2 indolent NHL, 8 agresif NHL, 5 HL) birden fazla EN bölge tutulumu izlenmektedir.

Lenfomaların alt tiplerinin evrelerine göre dağılımı Tablo 23’de verilmiştir. Agresif NHL’lı hastaların 2’si evre 1, 1’i evre 1E; 3’ü evre 2, 3’ü evre 2E; 1’i evre 3, 1’i evre 3E; 8’i evre 4E idi. Indolent NHL’lı hastaların 3’ü evre 1E; 1’i evre 2,; 1’i evre 4, 1’i evre 4E idi. HL’lı hastaların 2’si evre1; 2’si evre 2, 5’i evre 2E; 2’si evre 4; 3’ü evre 4E idi ($p=0.08$).

Tablo 23. Hastaların Lenfoma Alt Tiplerinin Bulky Lezyon Varlığına, Ekstranodal Bölge Tutulumlarına ve Evrelerine göre dağılımları

		ALT TIPLER			Toplam	P değeri
		Indolent NHL	Agresif NHL	HL		
Bulky Lezyon	Yok	6	9	9	24	P>0.05
	Var	-	10	5	15	
Dalak Tutulumu	Yok	4	13	10	27	P>0.05
	Var	2	6	4	12	
Kİ Tutulumu	Yok	5	16	11	32	P>0.05
	Var	1	3	3	7	
Diğer EN Tutulumlar	Yok	2	6	9	17	P>0.05
	Var	4	13	5	22	
Evre 1		-	2	2	4	P>0.05
Evre 1E		3	1	-	4	
Evre 2		1	3	4	8	
Evre 2E		-	3	3	6	
Evre 3		-	-	-	0	
Evre 3E		-	2	-	2	
Evre 4		-	-	2	2	
Evre 4E		2	8	3	13	

Hastaların cinsiyetlerine göre hastalıklarının histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı, lezyonlarının tedavi yanıtlarına göre dağılımı, bulky lezyon sayısına göre dağılımı ve nodal-extranodal lezyon sayıları tablo 24'te verilmiştir. Buna göre; cinsiyete göre hastalıkların histopatolojik alt tiplerine göre dağılımları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p=0.03$). Erkek hastalarda agresif NHL görülme oranı daha fazla iken (14/25, %56), kadın hastalarda indolent ve agresif NHL görülme oranları birbirlerine eşittir (5/14, %35.7). Erkek hastaların %52'sinde (13/25) bulky tümör görülürken, kadın hastaların %14.2'sinde (2/14) bulky tümör izlenmiş olup, erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır ($p=0.02$). Toplamda 872 nodal

lezyonun 297 (%34.1)'si kadınlara, 575 (%65.9)'i erkeklere; toplamda 231 ektranodal lezyonun 64 (%27.7)'ü kadınlara, 167 (%72.3)'si erkek hastalara aitti. (Tablo 23).

Tablo 24. Cinsiyete göre histopatolojik alt tiplerin ve lezyon sayı ve lokalizasyonlarının dağılımı

	CİNSİYET		Toplam (n=39)	P değeri
	KADIN(n=14)	ERKEK(n=25)		
HL*	4	10	14	P=0.036
Indolent NHL*	5	1	6	
Agresif NHL*	5	14	19	
Bulky tm varlığı*	2	13	15	P=0.048
EN/ N+EN tutulum oranı[‡]	64/361(0.18)	167/742 (0.23)	231/1103 (0.21)	P=0.059

N: Nodal tutulum, EN: Ektranodal tutulum, *: Hasta bazlı değerlendirme, ‡: Lezyon bazlı değerlendirme

Histopatolojik 3 alt tipler arasında erken ve geç PET/BT görüntülemelerinde SUV ve TGA değişkenleri arasında fark olup olmadığına baktık (Tablo 24). HL lezyonlarında sırasıyla E-SUV_{max} ve G-SUV_{max}, 9.4 ve 12.1; E-SUV_{mean} ve G-SUV_{mean}, 5.2 ve 6.7; E-TGA ve G-TGA değerleri 32 ve 33.2 olup herbirinin arasında anlamlı fark izlendi (p<0.001). Indolent NHL lezyonlarında sırasıyla E-SUV_{max} ve G-SUV_{max}, 6.1 ve 6.9; E-SUV_{mean} ve G-SUV_{mean} 4.5 ve 4.6 olup herbirinin arasında anlamlı fark saptanırken (p<0.001), E-TGA ve G-TGA değerleri 30.8 ve 30.3 olup anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.57). Agresif NHL lezyonlarında sırasıyla E-SUV_{max} ve G-SUV_{max}, 13.7 ve 17.2; E-SUV_{mean} ve G-SUV_{mean}, 7.8 ve 9.5; E-TGA ve G-TGA değerleri 56.6 ve 61.4 olup herbirinin arasında anlamlı fark izlendi (p<0.001). (Tablo 25).

Tablo 25. Histopatolojik Alt Tipler İçinde Lezyonların Erken ve Geç SUV ve TGA Değerlerinin Değişimi Arasındaki Fark*

Median (%25-%75)	HL (lezyon # =382)		INDOLENT NHL (lezyon # =79)		AGRESIF NHL (lezyon # =642)	
E-SUVmax	9.4 (6.8-12.2)	P<0.001	6.1 (5.6-7.5)	P<0.001	13.7 (8.4-20.8)	P<0.001
G-SUVmax	12.1 (8.5-16.2)		6.9 (6.2-8.4)		17.2 (10.5-26)	
E-SUVmean	5.2 (3.6-6.7)	P<0.001	4.5 (3.2-4.8)	P<0.001	7.8 (4.6-11.8)	P<0.001
G-SUVmean	6.7 (4.6-9)		4.6 (3.7-4.8)		9.5 (5.6-15)	
E-TGA	32 (12.8-110.7)	P<0.001	30.8 (10.8-50)	P=0.57	56.6 (15.7-198.1)	P<0.001
G-TGA	33.2 (13.1-119.6)		30.3 (8.9-50)		61.4 (17.2-234.7)	

*Wilcoxon testi, istatistiksel anlamlılık p< 0.05

4.3. LEZYON BAZLI DEĞERLENDİRMELER

4.3.1. Histopatolojik Alt Tipler Arasında Lezyon Bazlı PET/BT Değişkenlerinin Karşılaştırılması

HL, Indolent NHL ve Agresif NHL alt tipleri arasında SUV-TGA parametreleri açısından anlamlı fark olup olmadığına baktık. Buna göre; 3 alt tip arasında Erken ve Geç SUV_{max}, SUV_{mean}, TGA değerleri arasında oldukça anlamlı fark saptandı (P<0.001).

3 alt tip çoklu karşılaştırma ile ikili karşılaştırıldığında HL ve Indolent NHL arasında sırasıyla E-SUV_{max} 9.4 ve 6.1; G-SUV_{max} 12.1 ve 6.9, E-SUV_{mean} 5.2 ve 4.5; G-SUV_{mean} 6.7 ve 4.6; G-TGA 33.2 ve 30.3 olup her parametre için anlamlı fark izlenirken (p<0.001), E-TGA 32 ve 30.8 olup anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.07). Yine HL ve Indolent NHL arasında erken-geç SUV_{max} ve TGA parametrelerinin farkına ve retention indekslerine baktığımızda sırasıyla ΔSUV_{max} 2.7 ve 0.7; RI-SUV_{max} % 27.9 ve % 10.9; ΔTGA 2.17 ve -0.18; RI-TGA % 9.7 ve -% 0.3 olup her parametre için anlamlı fark izlenmiştir (p<0.001).

Indolent NHL ve Agresif NHL arasında sırasıyla E-SUV_{max} 6.1 ve 13-7; G-SUV_{max} 6.9 ve 17.2, E-SUV_{mean} 4.5 ve 7.8; G-SUV_{mean} 4.6 ve 9.5; E-TGA 30.8 ve 56.6; G-TGA 30.3 ve 61.4 olup her parametre için anlamlı fark izlenmiştir (p<0.001). Yine Indolent NHL ve Agresif NHL arasında erken-geç SUV_{max} ve TGA parametrelerinin farkına ve retansiyon indekslerine baktığımızda sırasıyla ΔSUV_{max} 0.7 ve 2.9; RI-SUV_{max} % 10.9 ve % 21.4; ΔTGA -0.18 ve 4.4; RI-TGA -% 0.3 ve % 11.97 olup her parametre için anlamlı fark izlenmiştir (p<0.001).

HL ve Agresif NHL arasında sırasıyla E-SUV_{max} 9.4 ve 13-7; G-SUV_{max} 12.1 ve 17.2, E-SUV_{mean} 5.2 ve 7.8; G-SUV_{mean} 6.7 ve 9.5; E-TGA 32 ve 56.6; G-TGA 33.2 ve 61.4 olup her parametre için anlamlı fark izlenmiştir (p<0.001). Yine HL ve Agresif NHL arasında erken-geç SUV_{max} ve TGA parametrelerinin farkına ve retansiyon indekslerine baktığımızda sırasıyla ΔSUV_{max} 2.7 ve 2.9; RI-SUV_{max} % 27.9 ve % 21.4; ΔTGA 2.17 ve 4.4 olup her parametre için anlamlı fark izlenirken; RI-TGA % 9.7 ve % 11.97 olup anlamlı fark izlenmemiştir (p>0.05) (Tablo 26-27).

Tablo 26. Histopatolojik Alt Tipler Arasında Lezyon Bazlı SUV ve TGA Değerleri Arasındaki Fark[¥]

Median (%25-%75)	HL (lezyon # =382)	INDOLENT NHL (lezyon # =79)	AGRESIF NHL (lezyon # =642)	
E-SUVmax	9.4 (6.8-12.2)	6.1 (5.6-7.5)	13.7 (8.4-20.8)	P<0.001[#] P<0.001[*] P<0.001[¥]
G-SUVmax	12.1 (8.5-16.2)	6.9 (6.2-8.4)	17.2 (10.5-26)	P<0.001[#] P<0.001[*] P<0.001[¥]
E-SUVmean	5.2 (3.6-6.7)	4.5 (3.2-4.8)	7.8 (4.6-11.8)	P=0.006[#] P<0.001[*] P<0.001[¥]
G-SUVmean	6.7 (4.6-9)	4.6 (3.7-4.8)	9.5 (5.6-15)	P<0.001[#] P<0.001[*] P<0.001[¥]
E-TGA	32 (12.8-110.7)	30.8 (10.8-50)	56.6 (15.7-198.1)	P=0.07[#] P<0.001[*] P<0.001[¥]
G-TGA	33.2 (13.1-119.6)	30.3 (8.9-50)	61.4 (17.2-234.7)	P=0.01[#] P<0.001[*] P<0.001[¥]

¥: Kruskal Wallis ve Çoklu Karşılaştırma Testi

#: HL ve Indolent NHL karşılaştırılması

*: Indolent NHL ve Agresif NHL karşılaştırılması

¥: HL ve Agresif NHL karşılaştırılması

Tablo 27. Histopatolojik Alt Tipler Arasında Lezyon Bazlı SUV ve TGA Değişim Değerleri Arasındaki Fark[¥]

Median (%25-75)	HL (lezyon # =382)	INDOLENT NHL (lezyon # =79)	AGRESİF NHL (lezyon # =642)	
ΔSUVmax	2.7 (1.2-4)	0.7 (0.2-1.3)	2.9 (1.3-5.2)	P<0.001 [#] P<0.001 [*] P=0.046 [¥]
RI-SUVmax (%)	27.9 (15.6-42.6)	10.9 (2-17.8)	21.4 (12.2-35)	P<0.001 [#] P<0.001 [*] P<0.001 [¥]
ΔTGA	2.17 (-0.8-14.4)	-0.18 (-2-1.2)	4.4 (-0.09-25.6)	P<0.001 [#] P<0.001 [*] P=0.003 [¥]
RI-TGA (%)	9.7 (-3.6-24.4)	-0.3 (-8.5-7)	11.97 (-0.7-23.6)	P<0.001 [#] P<0.001 [*] P>0.05 [¥]

¥: Kruskal Wallis ve Çoklu Karşılaştırma Testi

#: HLve Indolent NHL karşılaştırılması

*: İndolent NHL ve Agresif NHL karşılaştırılması

¥: HL ve Agresif NHL karşılaştırılması

4.3.2. Lezyon Bazlı Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi ve PET/BT Değişkenleri ile Karşılaştırılması

Semikantitatif/Kantitatif PET/BT değişkenlerinin tam yanıt (TY) gösteren lezyonlarla parsiyel yanıt (PY) gösteren lezyonlar arası farkını araştırdığımız çalışmamızda lezyon bazlı değerlendirildiğinde; lenfomanın her hastanın kendi içinde tümör biyolojilerinin farklı olabileceği düşünülerek biasa neden olmaması için PY izlenen 8 hastanın TY gösteren 256 lezyonu, TY gösteren lezyonlar arasına dahil edilmedi. TY izlenen 31 hastanın TY gösteren 817 lezyonun, PY izlenen 8 hastanın TY gösteren 256 lezyonun ve PY gösteren 30 lezyonun PET/BT değişkenleri Tablo 28'de verilmiştir. Analizlerimiz 31 TY gösteren hastanın 817 tam yanıtli lezyonları ile 8 PY gösteren hastanın 30 parsiyel yanıtli lezyonları arasında yapıldı. Tam yanıt ve parsiyel yanıt gösteren lezyonların bilgileri Tablo 29'de, PET/BT değişkenleri Tablo 30'da verilmiştir.

Tablo 28. TY'lı 31 Hastanın TY Gösteren 817 Lezyonun, PY'lı 8 Hastanın TY Gösteren 256 Lezyonun ve PY Gösteren 30 Lezyonun PET/BT Değişkenlerinin Karşılaştırılması

Median (% 25-% 75)	TY (lezyon # =817)	PY (lezyon # =30)	PY'lı hastaların TY gösteren lezyonları (n=256)	P değeri
E-SUVmax	11.2 (7-17.3)	14 (11.6-26.2)	9.5 (6.9-13.5)	P=0.005* P<0.001# P<0.001¥
G-SUVmax	14.5 (8.4-22.6)	19.6 (13.8-30.4)	12.5 (9.4-12.7)	P=0.002* P=0.005# P<0.001¥
E-SUVmean	6.3 (4-10)	7.75 (6.3-18.1)	5.3 (3.7-7.6)	P=0.006* P<0.001# P<0.001¥
G-SUVmean	8.3 (4.7-12.8)	10.6 (8-21.1)	6.9 (5-9.2)	P=0.002* P=0.005# P<0.001¥
E-MTV	8.4 (3.4-18.9)	10.2 (4.7-29.3)	4.6 (2.1-9.9)	P>0.05* P<0.001# P<0.001¥
G-MTV	7.5 (3-18.4)	9.6 (4.7-24)	3.6 (1.7-8.4)	P>0.05* P<0.001# P<0.001¥
E-TGA	50 (16.3-174.5)	109.8 (41-226.5)	23.1 (8.8-66.7)	P=0.028* P<0.001# P<0.001¥
G-TGA	51.8 (17.3-199.4)	126.8 (34.4-271.1)	24.8 (9.7-78.9)	P=0.014* P<0.001# P<0.001¥
ΔSUVmax	2.4 (0.9-4.7)	4.4 (2.5-6.7)	2.8 (1.6-4)	P=0.002* P>0.05# P=0.001¥
RI-SUVmax (%)	21.4 (10.8-35.7)	25.2 (16.9-34.8)	25.4 (16.7-42.9)	P>0.05* P<0.001# P>0.05¥
ΔTGA	2.8 (-0.7-22.1)	25.7 (1.5-63.6)	2.2 (-0.8-9.1)	P=0.003* P>0.05# P<0.001¥
RI-TGA (%)	9.2 (-3.1-22.9)	19.6 (4.4-36.5)	11.9 (-0.4-23.6)	P=0.005* P>0.05# P=0.02¥

*: TY Gösteren 817 Lezyon ile PY Gösteren 30 Lezyonun Karşılaştırılması

#: TY'lı hastaların TY Gösteren 817 Lezyon ile PY'lı hastaların TY Gösteren 256 Lezyonun Karşılaştırılması,

¥: PY'lı hastaların TY Gösteren 256 Lezyonu ile PY Gösteren 30 Lezyonun Karşılaştırılması

Tablo 29. Tam Yanıt ve Parsiyel Yanıt Gösteren Lezyonların Alt Tiplere göre Dağılımları ve Bilgileri

	TAM YANIT (lezyon /hasta # = 817/31) (lezyon # %'si)	PARSIYEL YANIT (lezyon /hasta # = 30/8) (lezyon # %'si)	P değeri*
HL	235/ 10 (%28.7)	17/ 4 (%56.7)	P=0.002
Agresif NHL	503/ 15 (%61.6)	13/ 4 (%43.3)	
Indolent NHL	79 / 6 (%9.7)	0	
Nodal lezyon tutulumu	619 (%75.8)	28 (%93.3)	P=0.026
EN lezyon tutulumu	198 (%24.2)	2 (%6.7)	
EN/N+EN Tutulum oranı	0.24	0.06	P<0.001

N: Nodal tutulum, EN: Ekstranodal tutulum,

*: Lezyonların HP alt tiplere göre dağılımının Tedavi yanıt durumu ile karşılaştırılması

Tam yanıt gösteren lezyonlar ile parsiyel yanıt gösteren lezyonların semikantitatif değişkenleri karşılaştırıldığında median değerleri sırasıyla E-SUVmax için 11.2 ve 14 (p=0.005), G-SUVmax 14.5 ve 19.6 (p=0.002), E-SUVmean için 6.3 ve 7.75 (p=0.006), G-SUVmean için 8.3 ve 10.6 (p=0.002), E-TGA için 50 ve 109.8 (p=0.028), G-TGA için 51.8 ve 126.8 (p=0.014), Δ SUVmax için 2.4 ve 4.4 (p=0.002), RI-SUVmax için % 21.4 ve % 25.2 (P>0.05), Δ TGA için 2.8 ve 25.7 (p=0.003), RI-TGA için % 9.2 ve % 19.6 (p=0.005)'dir. Buna göre; tedaviye tam yanıtli lezyonlar ile parsiyel yanıtli lezyonlar arasında RI-SUVmax değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, RI-TGA değerleri arasında oldukça anlamlı bir fark saptanmıştır. Bununla birlikte Δ SUVmax ve Δ TGA değerleri arasında oldukça anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 30).

Tablo 30. Lezyon Bazlı Tam Yanıt ve Parsiyel Yanıt Durumu ve Lezyonların PET/BT Parametreleri

DEĞİŞKENLER Median (%25-%75)	TAM YANIT (lezyon # =817)	PARSIYEL YANIT (lezyon # =30)	P değeri
E-SUVmax	11.2 (7-17.3)	14 (11.6-26.2)	P=0.005
G-SUVmax	14.5 (8.4-22.6)	19.6 (13.8-30.4)	P=0.002
E-SUVmean	6.3 (4-10)	7.75 (6.3-18.1)	P=0.006
G-SUVmean	8.3 (4.7-12.8)	10.6 (8-21.1)	P=0.002
E-MTV	8.4 (3.4-18.9)	10.2 (4.7-29.3)	P>0.05
G-MTV	7.5 (3-18.4)	9.6 (4.7-24)	P>0.05
E-TGA	50 (16.3-174.5)	109.8 (41-226.5)	P=0.028
G-TGA	51.8 (17.3-199.4)	126.8 (34.4-271.1)	P=0.014
ΔSUVmax	2.4 (0.9-4.7)	4.4 (2.5-6.7)	P=0.002
RI-SUVmax (%)	21.4 (10.8-35.7)	25.2 (16.9-34.8)	P>0.05
ΔTGA	2.8 (-0.7-22.1)	25.7 (1.5-63.6)	P=0.003
RI-TGA (%)	9.2 (-3.1-22.9)	19.6 (4.4-36.5)	P=0.005

Tam yanıt veren-parsiyel yanıt veren lezyonların ayırımında ROC analizi yapıldı. Bu iki grup arasında RI-SUVmax değeri için anlamlı fark saptanmadığı için ROC analizine dahil edilmedi. E-SUVmax, G-SUVmax, E-TGA, G-TGA, ΔSUVmax, ΔTGA ve RI-TGA parametrelerinin kesme noktaları, duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri (PPD), negatif prediktif değeri (NPD) Tablo 31’de verilmiştir. ROC analizi sonucunda tedaviye tam yanıt gösterenlerle parsiyel yanıt gösterenlerin ayırımında E-SUVmax 11.1 kesme noktası için %80 duyarlılık, %49.7 özgüllüğe sahip (AUC: 0.649,p=0.0007) iken G-SUVmax 18.2 kesme noktası için %63.3 duyarlılık, %64.4 özgüllük (AUC: 0.665,p=0.0002) göstermiştir. E-TGA 38.77 kesme noktası için %80 duyarlılık, %43.8 özgüllüğe sahip (AUC: 0.618,

p=0.02) iken G-TGA 53.87 kesme noktası için %73.3 duyarlılık, %50.4 özgüllük (AUC: 0.632, p=0.009) göstermiştir.

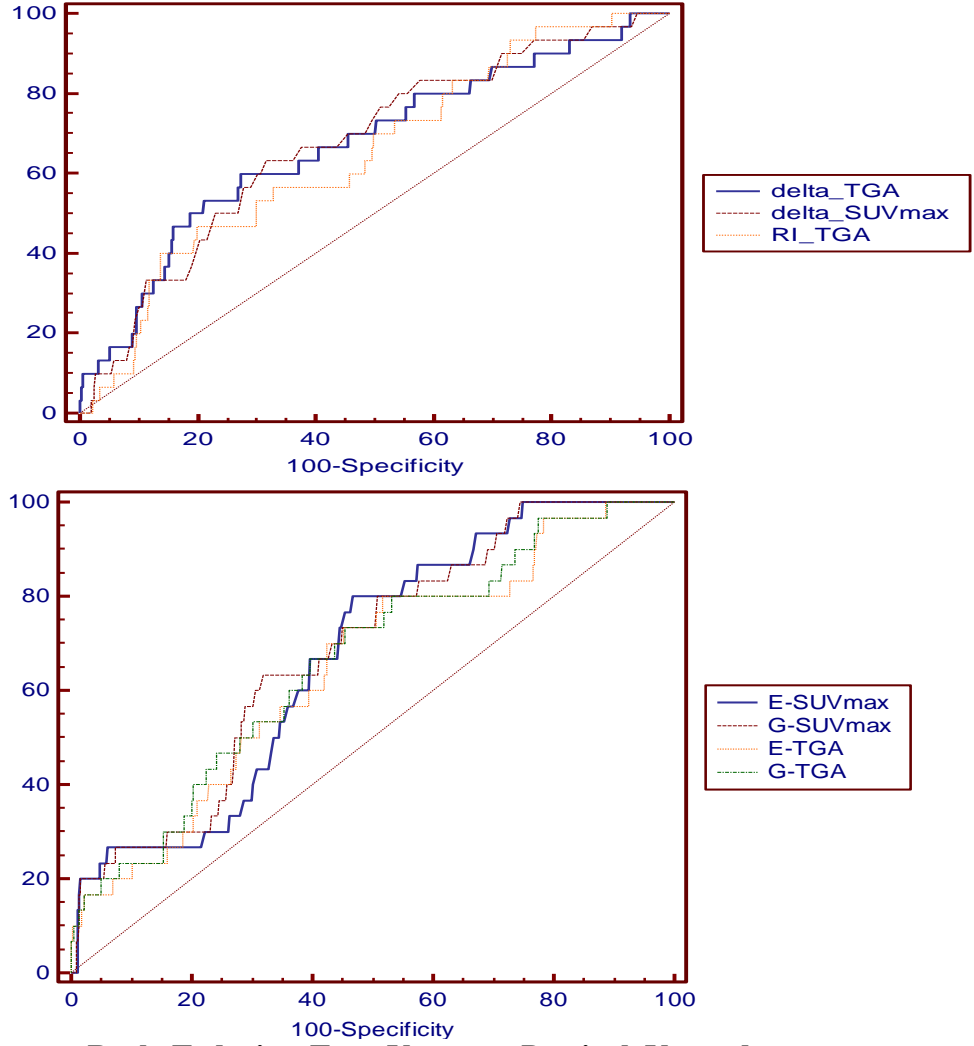
RI-TGA % 14.92 kesme noktası için %46.7 duyarlılık, %80.3 özgüllük (AUC: 0.652,p=0.0018) göstermiştir. Ayrıca Δ SUV_{max} 3.7 kesme noktası için %63.3 duyarlılık, %67 özgüllüğe sahip iken (AUC: 0.670, p=0.0003), Δ TGA 14.94 kesme noktası için %60 duyarlılık, %69.9 özgüllük (AUC: 0.661,p=0.002) göstermiştir (şekil 9).

Her iki grup arasında bağımsız değişkenlerimiz açısından istatistiksel farklılık saptanmasına rağmen ROC analizinde AUC değerleri birbirlerine çok yakın olduğu için (AUC: 0.618-0.670) birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (şekil 9).

Tablo 31. ROC Eğrisinde SUV ve TGA Parametreleri İçin Kesme Noktasına Göre Tedavi Yanıtını Öngörmedeki Duyarlılık, Özgüllük, PPD ve NPD

	Kesme noktası	Duyarlılık/ Özgüllük(%)	PPD/NPD (%)	AUC	P değeri
E-SUV_{max}	11.1	80/49.7	5.5/98.5	0.649	0.0007
G-SUV_{max}	18.2	63.3/64.4	6.1/98	0.665	0.0002
E-TGA	38.77	80/43.8	5/98.4	0.618	0.02
G-TGA	53.87	73.3/50.4	5.2/98.1	0.632	0.009
ΔSUV_{max}	3.7	63.3/67	6.6/98	0.670	0.0003
ΔTGA	14.94	60/69.9	6.8/97.9	0.661	0.002
RI-TGA (%)	26.85	46.7/80.3	8/97.6	0.652	0.0018

PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer, AUC: Area Under the Curve (Eğri altında kalan alan)



Şekil 9. Lezyon Bazlı Tedaviye Tam Yanıt ve Parsiyel Yanıt durumuna göre PET/BT Değişkenlerinin ROC analizi

SUV ve TGA kesme değerlerine lojistik regresyon analizi uygulandığında Δ SUVmax'ın 3.7 üzerinde olması PY görülmesini 3.49 kat (odds Ratio(OR):3.49; (%95 CI:1.64-7.45), p=0.001), Δ TGA'nın 14.94 üzerinde olması 3.48 kat (OR: 3.48; (%95 CI:1.65-7.33), p=0.001), RI-TGA'nın %26.85 üzerinde olması 3.56 kat (OR: 3.56; (%95 CI:1.7-7.45), p=0.001) arttırdığı gözlenmiştir.

4.4. HASTA BAZLI DEĞERLENDİRME

4.4.1. Histopatolojik Alt Tipler Arasında Hasta Bazlı PET/BT Değişkenlerinin Karşılaştırılması

14 HL, 6 İndolent NHL ve 19 Agresif NHL tanılı hastaların 3 alt tip arasında Erken ve Geç TV-SUVmax, TVTGA değerleri ve bunların değişimleri arasında anlamlı fark olup olmadığına baktık (Tablo 32). 3 alt tip arasında E & G-TVSUVmax (sırasıyla $p=0.004$ ve $p=0.007$) ve E & G-TVTGA (sırasıyla $p=0.016$ ve $p=0.017$) değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Bu değerlerin değişimlerine bakarsak, Δ TVSUVmax ile RI-TVSUVmax 3 alt tip arasında anlamlı fark göstermez iken ($p>0.05$), Δ TVTGA ve RI-TVTGA 3 alt tip arasında anlamlı fark göstermektedir (sırasıyla $p=0.013$ ve $p=0.04$). Kruskal Wallis Paired Comparison ile alt tipler arası ikili değerlendirmede, indolent NHL ve HL arasında hiçbir değişken için anlamlı fark saptanmamıştır.

İndolent NHL ve agresif NHL arasında E& G- TVSUVmax ile E&G- TVTGA değerleri, Δ TVTGA ve RI-TVTGA değerleri açısından anlamlı fark saptandı ($p>0.05$). Median değerleri sırasıyla E-TVSUVmax için 9.4 ve 28.6; G-TVSUVmax için 11.7 ve 29.8; E-TVTGA için 269.9 ve 3342.2; G-TVTGA için 255.4 ve 3901.4; Δ TVTGA için -1.8 ve 256.3; RI-TVTGA için -% 0.5 ve % 14.2 olarak saptanmıştır. Δ TVSUVmax ile RI-TVSUVmax değerleri agresif NHL'da İndolent NHL'dan daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı.

HL ve agresif NHL arasında tüm parametreler agresif NHL'da yüksek çıkmasına rağmen, E& G- TVSUVmax değerleri dışında diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 32. Histopatolojik Alt Tipler Arasında Hasta Bazlı TVSUVmax ve TVTGA Değerleri Arasındaki Fark[¥]

Median (%25-75)	HL (n=14)	INDOLENT NHL (n=6)	AGRESIF NHL (n=19)	
E-TVSUVmax	15.2 (13.7-21.2)	9.4 (8.3-23.8)	28.6 (20.2-32.9)	P>0.05 [#] P=0.03 [*] P=0.01 [¥]
G-TVSUVmax	21.2 (13.2-25.4)	11.7 (10.4-24.6)	29.8 (23.7-41.9)	P>0.05 [#] P=0.03 [*] P=0.03 [¥]
E-TVTGA	1413.3 (618-2748.3)	269.9 (104.8-670.6)	3342.2 (797.7-4984.4)	P>0.05 [#] P=0.01 [*] P>0.05 [¥]
G-TVTGA	1610.7 (749.2-2824.2)	255.4 (101-803.5)	3901.4 (883.7-5845.9)	P>0.05 [#] P=0.01 [*] P>0.05 [¥]
ΔTVSUVmax	4.7 (2.1-6.5)	2.15 (0.3-3.7)	3.1 (2.45-6.55)	P>0.05 ^{#*} ¥
ΔTVTGA	169.2 (-5.1-304.6)	-1.8 (-3.9-6.4)	256.3 (121.2-861.6)	P>0.05 [#] P=0.01 [*] P>0.05 [¥]
RI- TVSUVmax (%)	27.4 (14.6-38.7)	27.4 (3-32)	14.2 (9.6-24.1)	P>0.05 ^{#*} ¥
RI-TVTGA (%)	12.4 (-0.8-19.1)	-0.5 (-3.6-0.2)	14.2 (11.4-20.7)	P>0.05 [#] P=0.03 [*] P>0.05 [¥]

¥: Kruskal Wallis ve Çoklu Karşılaştırma Testi

#: HL ve Indolent NHL karşılaştırılması

*: İndolent NHL ve Agresif NHL karşılaştırılması

¥: HL ve Agresif NHL karşılaştırılması

4.4.2. Hasta Bazlı Tedaviye Yanıt Değerlendirilmesi ve PET/BT Değişkenleri ile Karşılaştırılması

İnterim PET/BT ile değerlendirilen hastaların 31'inde tam yanıt, 8'inde parsiyel yanıt gözlenmiştir. Parsiyel yanıt izlenen hastaların % 62.5'inde (5/8) bulky lezyon, %37.5'inde (3/8) dalak tutulumu, %25'inde (2/8) Kemik iliği tutulumu, %50'sinde (4/8) diğer EN bölge tutulumları mevcuttu. PY izlenen hastaların 3'ü Evre 2, 1'i Evre 2E, 1'i Evre 4, 3'ü Evre 4E idi. 4'ü Agresif NHL (2 DBBHL, 2 PTHL), 4'ü HL tanılı idi. Tam yanıt ve parsiyel yanıtta göre hastaların bilgileri ve PET/BT parametreleri Tablo 33 ve 34 'de verilmiştir. Buna göre PY'lı hastalarda tüm parametreler daha yüksek seyrederken, tedavi yanıt durumunu anlamlı bir şekilde öngören tek parametre Δ TVTGA olarak saptanmıştır. Median değeri TY gösteren hastalarda 119.5, PY gösteren hastalarda 370.6'dır. Diğer parametrelerin medianları sırayla E-TVTGA için 898.8 ve 2642.6; G-TVTGA için 927 ve 3009.7; RI-TVTGA için % 11.5 ve % 15.3; E-TVSUVmax için 21.2 ve 19.1; G-TVSUVmax için 24.6 ve 24.2; Δ TVSUVmax için 3.1 ve 4.8; RI-TVSUVmax için % 22.9 ve % 23.8'dir ($p>0.05$). Tedaviye yanıt durumu ile hastanın toplam metabolik tümör volümü (TVMTV) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

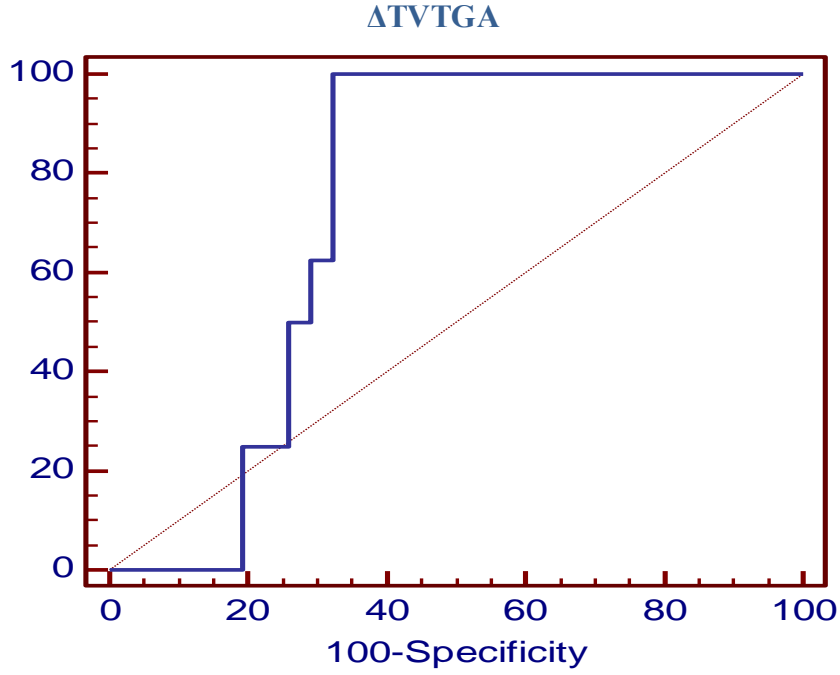
Tablo 33. Hastaların Tedavi Yanıt Durumlarına Göre Bulky Lezyon Varlığına, Kİ ve Ekstranodal Bölge Tutulumlarına ve Evrelerine göre dağılımları

		TAM YANIT (n=31)	PARSİYEL YANIT (n=8)	Toplam	P değeri
Bulky Lezyon	Yok	21	3	24	P>0.05
	Var	10	5	15	
Dalak Tutulumu	Yok	22	5	27	P>0.05
	Var	9	3	12	
Kİ Tutulumu	Yok	26	6	32	P>0.05
	Var	5	2	7	
Diğer EN Tutulumlar	Yok	13	4	17	P>0.05
	Var	18	4	22	
Evre 1		4	-	4	P>0.05
Evre 1E		4	-	4	
Evre 2		5	3	8	
Evre 2E		5	1	6	
Evre 3E		2	-	2	
Evre 4		1	1	2	
Evre 4E		10	3	13	

Tablo 34. Hasta Bazlı Tam Yanıt ve Parsiyel Yanıt Durumu ve Hastaların PET/BT Değişkenleri

Median (%25-%75)	TAM YANIT (n=31)	PARSIYEL YANIT (n=8)	P değeri
E-TVTGA	898.8 (287.6-3803.2)	2642.6 (1572.5-4161.8)	p>0.05
G-TVTGA	927 (326.3-4208.5)	3009.7 (1796.1-4908.9)	p>0.05
ΔTVTGA	119.5 (-1.8-431.9)	370.6 (223.5-616.7)	P=0.003
RI-TVTGA (%)	11.5 (-0.3-18.5)	15.3 (12.9-20.1)	p>0.05
E-TVSUVmax	21.2 (10.1-27.3)	19.1 (15.2-26)	p>0.05
G-TVSUVmax	24.6 (12.6-30.2)	24.2 (21.9-29.6)	p>0.05
ΔTVSUVmax	3.1 (1.4-5.4)	4.8 (2.8-7.7)	p>0.05
RI-TVSUVmax (%)	22.9 (10.1-32.7)	23.8 (11-41.5)	p>0.05
E-TVMTV	106.8 (43.7-630)	396 (204.2-448)	p>0.05
G-TVMTV	99 (40-573.2)	320 (186.7-433.7)	p>0.05

Hasta bazlı tedaviye tam yanıt gösterenlerle parsiyel yanıt gösterenlerin ayırımında tek anlamlı parametre olan Δ TVTGA için ROC analizi yapılmıştır. Bu parametrenin kesme noktası 181.98 için duyarlılık %100, özgüllük %67.74, PPD %44.4, NPD %100 olup, AUC:0.73 olarak saptanmıştır (p=0.003) (şekil 10).



Şekil 10. Hasta Bazlı Tedaviye Tam Yanıt ve Parsiyel Yanıt durumuna göre ΔTVTGA değişkeninin ROC analizi

4.5. PARSİYEL YANIT GÖSTEREN LEZYONLARIN ÖZELLİKLERİ

8 parsiyel yanıtlı hastanın sahip olduğu 30 parsiyel yanıt gösteren lezyonun hangi histopatolojik alt tiplere ait olduğu, lokalizasyonları, E-SUV, G-SUV, E-MTV, G-MTV ve E-TGA, G-TGA değerleri Tablo 35-36'da lezyon bazlı detaylı bir şekilde verilmiştir.

Parsiyel yanıt gösteren lezyonların 13'ü Agresif NHL tanılı hastaya aitken (9'u DBBHL, 4'ü PTHL), 17'si HL tanılı hastaya aitti. Indolent NHL tanılı hastalardan parsiyel yanıt gösteren lezyon saptanmadı (p=0.002). 28'i nodal tutulum iken, 2 tanesi extranodal tutulum bölgesine (kemik ve akciğer) aitti (p=0.026).

Tablo 35. Parsiyel Yanıt Gösteren Hastaların Özellikleri Ve Parsiyel Yanıt İzlenen Lezyonların E&G-SUV, MTV ve TGA Değerleri

Yaş	Cins	HP TİP	EVRE	Bazal Lezyon Sayısı		PY Gösteren Lezyon Sayısı		LOKAL	E-SUV max	E-SUV mean	E-MTV	G-SUV max	G-SUV mean	G-MTV	E-TGA	G-TGA
				N	EN	N	EN									
26	K	HL	Evre 4	34	-	4	-	Servikal	15.3	9.0	7.17	25.4	15.1	6.09	64.5	91.9
								Paraaortik	12.9	6.7	18.73	19.4	10.0	18.91	125.4	189.1
								Mesenterik	11.8	6.3	19.04	21.6	10.6	11.13	119.9	117.9
								Mesenterik	11.8	6.5	8.61	18.5	10.0	8.00	55.9	80
60	E	PTHL	Evre 2	22	1	1	-	Servikal	17.3	9.7	41.99	19.9	11.1	41.07	407.3	455.8
30	E	HL	Evre 4	27	15	-	1	Akciğer	13.8	7.5	30.21	20.6	10.6	20.47	226.5	216.9
50	E	DBBHL	Evre 2	10	-	8	-	İliak	14.8	8.0	0.91	19.9	11.7	0.65	7.28	7.605
								İliak	33.1	19.9	51.33	40.2	24.9	55.98	1021.4	1393.9
								İliak	32.3	18.5	5.39	42.0	23.1	5.87	99.7	135.6
								İnguinal	34.3	21.1	52.72	38.5	25.1	45.9	1112.4	1152.1
								İnguinal	31.5	20.0	53.46	38.0	23.9	53.59	1069.2	1280.8
								İnguinal	27.1	18.1	35.08	31.8	21.5	32.51	634.9	698.9
								İnguinal	35.0	19.8	16.43	42.9	25.1	22.69	325.3	569.5
								İnguinal	33.1	20.5	8.95	39.9	25.6	8.61	183.5	220.4

HL: Hodgkin Lenfoma, DBBHL:Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, E:Erkek, EN: Extranodal Tutulum, K:Kadın, N:Nodal Tutulum, MTV: Metabolik Tümör Volüm, PTHL: Periferik T Hücreli Lenfoma, TGA: Total Glikolitik Aktivite

Tablo 36. Parsiyel Yanıt Gösteren Hastaların Özellikleri Ve Parsiyel Yanıt İzlenen Lezyonların E&G-SUV, MTV & TGA Değerleri (...devamı)

Yaş	Cins	HP TİP	EVRE	Bazal Lezyon Sayısı		PY Gösteren Lezyon Sayısı		LOKAL	E-SUV max	E-SUV mean	E-MTV	G-SUV max	G-SUV mean	G-MTV	E-TGA	G-TGA
				N	EN	N	EN									
30	K	HL	Evre 4	42	9	3	1	Kemik	14.2	7.10	25.04	19.0	9.8	23.95	177.78	234.71
								Aksilla	15.8	9.20	14.30	21.1	12.3	14.13	131.5	173.8
								Aksilla	8.2	4.60	2.83	11.1	6.0	2.17	13.01	13.02
								Hiler	7.4	4.00	3.04	8.7	5.0	2.69	12.2	13.4
60	E	DBBHL	Evre 2	21	-	1	-	Servikal	26.2	18.2	3.09	30.4	21.1	2.78	56.2	58.6
73	E	HL	Evre 4	20	-	8	-	Mesenterik	12.9	6.70	105.0	15.4	8.0	104.0	703.5	832
								Mesenterik	11.6	6.80	29.30	15.0	8.5	31.90	199.2	271.1
								Mesenterik	10.0	5.80	10.00	13.8	7.7	9.56	58	73.6
								Paraaortik	13.6	7.80	10.39	15.9	9.2	9.56	81	87.9
								Paraaortik	14.3	9.40	17.52	18.3	12.3	21.91	164.7	269.5
								Paraaortik	13.3	7.70	6.61	13.8	8.0	5.43	50.9	43.4
								Paraaortik	11.2	6.20	6.61	12.2	7.0	5.74	40.9	40.1
								Paraaortik	9.70	4.90	2.61	9.7	5.0	3.61	12.8	18
44	E	PTHL	Evre 4	77	8	3	-	Servikal	7.00	3.80	4.13	9.1	4.9	3.52	15.7	17.2
								Servikal	8.10	4.40	2.83	9.4	5.3	3.00	12.4	15.9
								Servikal	14.90	8.20	4.74	20.1	11.5	4.69	38.9	53.9

HL: Hodgkin Lenfoma, DBBHL:Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, E:Erkek, EN: Extranodal Tutulum, K:Kadın, N:Nodal Tutulum, MTV: Metabolik Tümör Volüm, PTHL: Periferik T Hücreli Lenfoma, TGA: Total Glikolitik Aktivite

5. TARTIŞMA

Lenfomalarda hastalığın prognozunun tahmininde uzun yıllardır prognostik risk skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu amaçla henüz tedaviye başlanmadan elde edilen fizik muayene bulguları, laboratuvar parametreleri, görüntüleme bulguları (BT veya gerekirse USG/MR) ve biyopsi sonuçları kullanılır. Her ne kadar prognostik risk skorlaması ile hastalığın yayılımı, prognozu ve tümörün planlanan tedaviye vereceği yanıt kabaca tahmin edilse de elde edilen sonuçlar klinikte arzulanan etkinliği sağlayamamıştır (4, 5). Öte yandan klinik evre genelde lezyonların yeri ve sayısına göre yapılmaktadır. Fakat bu durum NHL'da önemli prognostik öğelerden biri olan tümör yükü hakkında doğru fikir vermemekte ve küratif tedavi planlamasını etkilemektedir.

Hastaların takibinde doğru tedavi yaklaşımını belirleyebilmek için tümörün kemosensitivitesini, hastalığın prognozunu ve hastanın yaşam süresini tahmin etmek çok önemlidir. Bunun içinde tedaviye yanıtın izlenmesi ve relapsların erken saptanması gerekmektedir.

Mikhaeel ve arkadaşlarının (7) 2000 yılında PET'i prognostik indikatör olarak BT ile retrospektif olarak karşılaştırdığı çalışmasında; tedavi sonrasında yapılan PET'in hastalık sonucunu öngörebildiği ($p<0.001$) ve 2-3 kürlük kemoterapi rejiminden sonra yapılan interm PET'in negatif prediktif değerinin yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Bu durum, erken evre iyi prognozlu standart bir kemoterapi ile iyileşebilecek bir hasta ile kötü prognozlu alternatif tedaviler gerektiren hastanın ayrımını sağlar.

Klinik evre ve prognostik faktörler başlangıç tedavisini belirlese de tedavi cevabı önemlidir. 2007 yılında revize edilen lenfomaya cevap kriterlerine (127) PET/BT de dahil edilmiş olup erken PET/BT değerlendirmesine dayalı tedaviler üzerinde çalışılmaktadır (9). FDG PET/BT ile yapılan birçok çalışma 1 kür kemoterapi sonrası yapılan interim görüntülemenin nihai tedavi cevabını ve progresyonsuz sağ kalımı öngördüğünü göstermiştir. Mikhaeel ve arkadaşlarının

(164) 121 NHL hastasında yaptıkları geniş retrospektif kohort çalışması da bunu doğrulamaktadır. Bu çalışmada interim PET'in diğer prognostik faktörlerden bağımsız olduğu belirtilmiştir. Spaepen ve arkadaşlarının (165) interim PET/BT ile IPI skorlamasını karşılaştırdıkları çok değişkenli analizde; 3 veya 4 kür sonrası, tedavi ortasında yapılan FDG PET'in hastaliksız ve progresyonsuz sağ kalım üzerine IPI skorundan daha fazla etkisi olduğu bulundu ($p<0.58$ ve $p<0.03$). Hutchings ve arkadaşları (9, 166) ile Gallamini ve arkadaşlarının (167) lenfomalı hastalarda 2 kür kemoterapi sonrası yapılan erken PET/BT'nin prognostik değeri üzerine yaptıkları çalışmalarda PET/BT'nin prognoz tayininde IPI'yi gölgede bıraktığı; IPI skoruna rağmen PET/BT'de lezyonu olan hastaların kötü seyrettiği ve IPI skorundan bağımsız olarak PET/BT'de lezyonu olmayan hastaların sağ kalımlarının neredeyse mükemmel olduğu sonucuna varılmıştır.

Fakat SUV'un lenfomalı hastalarda tek başına yanıltıcı olabilmesi nedeniyle bu hasta grubunda yeni parametrelere ihtiyaç duyulmuştur (12, 13). Bununla birlikte daha geç relaplara yol açan minimal reziduel hastalığı PET-BT ile tamamen ekarte etmek mümkün değildir. Bazı durumlarda da benign ve malign lezyonların SUVmax değerleri birbirlerine yakın olup, tanı ve yorum yapmada zorluk olabilmektedir (22, 23). Artmış FDG tutulumunun malign bir patolojiye mi yoksa benign patolojilere mi ait olduğunu saptayabilmek için dual faz çalışmaları geliştirilmiştir. Geç görüntülerde FDG tutulumunun devam etmesi veya artış göstermesi lezyonun malign karakterde olduğuna işaret eder, ancak yine de bu durum kesin değildir (24-26). Dual faz görüntülemelerden elde edilecek anlamlı kantitatif parametreler IPI skoruna, tedavi yanıt kriterlerine, tedavinin erken değerlendirilmesine ve etkin olmayan tedavi rejiminin erken değiştirilebilmesine katkıda bulunabilir.

Literatürde benzerine rastlamadığımız bu çalışmamızda, biyopsi ile tanı almış HL ve NHL tanısı almış hastalara evreleme esnasında dual faz PET/BT ve ilk sıra KT sonrası interim PET/BT çekilmiş, lezyonların erken ve geç görüntülemelerde erken ve geç SUVmax ve tumor glikolitik aktiviteleri (TGA) ve bu değerlerin artışlarının ve oranlarının (Δ SUVmax, RI-SUVmax ve Δ TGA, RI-TGA) ilk sıra KT bitimi

sonrasında yapılan interim PET/BT görüntülemesindeki tedaviye yanıtı öngörmedeki rolü lezyon bazlı ve hasta bazlı olmak üzere iki farklı şekilde araştırıldı.

Lezyon bazlı değerlendirmelerimizde tam yanıt (TY) veren lezyonlar kategorisine yalnızca TY gösteren hastaların TY veren lezyonları dahil edilmiş, parsiyel yanıt gösteren hastaların TY veren lezyonları bu sınıflamaya dahil edilmemiştir. Bunun nedeni olarakta öncelikle hastadaki her tümöral lezyonun kendine özgü morfolojik, patolojik ve immunolojik özellikleri olduğu, tedaviye yanıtta her lezyonun farklı cevap reaksiyonu gösterdiği, başlı başına bir hastalığı temsil ettiği gözönünde bulunduruldu. Ayrıca TY veren hastaların TY gösteren lezyonları ile PY veren hastaların TY gösteren lezyonlarının E&G-SUVmax, E&G-TGA ve RI-SUVmax değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark çıkması TY veren lezyonlar kategorisine PY gösteren hastaların TY veren lezyonlarının eklenmemesini öngördü.

Çalışmamızda PET/BT değişkenlerinin tedavi yanıtı göre karşılaştırılmasından önce, histopatolojik alt tiplere göre farkı incelendi. HL, indolent NHL ve agresif NHL lezyonlarının sırasıyla E-SUVmax'ları 9.4, 6.1 ve 13.7; G-SUVmax'ları 12.1, 6.9 ve 17.2 olup, Agresif NHL'nın SUV değerleri HL ve indolent NHL'nın SUV değerlerinden daha yüksek olup, 2 değişken içinde 3 grubun birbirleri arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.001$).

3 grup arasında RI-SUVmax değerleri sırasıyla % 27.9, % 10.9 ve % 21.4 olup, HL'nın RI-SUVmax'ı indolent NHL ve agresif NHL lezyonlarının RI-SUVmax'ından anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0.001$). Ancak Δ SUVmax değerlerinede baktığımız çalışmamızda HL, indolent NHL ve agresif NHL için sırasıyla 2.7, 0.7 ve 2.9 olup, agresif NHL'nın Δ SUVmax değerleri HL ve indolent NHL'nın Δ SUVmax değerlerinden yüksek olup, 3 grubun birbirleri arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0.001$). Bu sonuçlara bakıldığında HL'nın malignite potansiyelinin agresif NHL'ya göre daha düşük olduğu gerçeğini RI-SUVmax parametresi yansıtmazken, Δ SUVmax parametresi bu bilgiyi desteklemektedir.

Shinya ve arkadaşlarının histopatolojik alt tip olarak 8 HL (124 lezyon), 12 indolent NHL (212 lezyon) ve 23 agresif NHL (188 lezyon) tanı hastaların lezyonlarını dual faz görüntüleme ile değerlendirdiği çalışmasında (146) HL ve indolent NHL lezyonları arasında, indolent NHL ve agresif NHL lezyonları arasında E-SUVmax ve G-SUVmax için anlamlı fark saptanırken (her iki değer için her iki grup $p < 0.001$), HL ve agresif NHL lezyonları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p = 0.68$ ve $p = 0.88$). (HL, indolent NHL, agresif NHL için sırasıyla median E-SUVmax: 5.79, 3.76 ve 5.13 iken median G-SUVmax: 7.28, 4.93 ve 6.6). 3 alt tip için RI-SUVmax değerlerine bakıldığında HL ve agresif NHL lezyonları arasında ($p = 0.023$), agresif NHL ve indolent NHL lezyonları arasında ($p < 0.0001$) anlamlı fark saptanırken, HL ve indolent NHL lezyonları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.13$). (HL, indolent NHL, agresif NHL için sırasıyla RI-SUVmax: % 26.6, % 29.7 ve % 21.9). Bizim çalışmamızla benzer özellikte RI-SUVmax değeri, HL'da agresif ve indolent NHL'dan anlamlı olarak yüksek çıkarken, bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak HL'nin erken ve geç SUVmax değerleri agresif NHL'dan yüksek çıkmış ama aralarında anlamlı fark gösterilememiştir.

Tsukamoto ve ark.nın tek zamanlı PET/BT ile 3 histopatolojik tipi karşılaştırdıkları çalışmalarında HL ve Agresif NHL'nin SUVmax medianlarının indolent NHL 'ninkinden daha yüksek çıktığını göstermişlerdir (168). Bu veriler high-grade lenfomanın FDG uptake'ı low grade lenfomanın FGD uptake'inden yüksek olduğunu hem erken hem geç görüntüleme ile gösterilebileceğini desteklemektedir.

Kubota ve ark.nın 18 malign tümör tanı hasta ile 4 normal patolojisi çıkan hastanın PET/BT görüntülerini dual faz değerlendirdiğinde histopatolojik grade'i doğru göstermede lezyon bazlı sensitivite %92'den %98'e çıkarken, hasta bazlı sensitivite %78'den %94'e çıkmıştır. Bu durum tümöral dokuyu göstermede dual faz görüntülemenin daha doğru görüntüleme protokolü olduğunu göstermektedir (145). Histopatolojik tanı için biyopsinin standart olduğu bilinmektedir ancak dual faz ile yapılan çalışmalar, dual faz PET/BT görüntülemesinin histolojik grade'i öngörmede diagnostik doğruluğu arttırmada potansiyel rolü olduğunu desteklemektedir (146).

SUVmax 1 pikseldeki metabolik en aktif değeri gösterirken, SUVmean ROI alanı içindeki değerlerin ortalamasını vermektedir. Her iki parametre çeşitli hata kaynaklarına karşı oldukça hassastır. Heterojen ROI alanı olan bir lezyonda SUVmax, doğal intralezyoner örnekleme hatası oluştururken, homojen ROI alanı olan bir lezyonda SUVmax, lezyonun ortalama metabolik aktivitesini abartabilmektedir (112). Bununla birlikte SUVmean tüm lezyonun pixel verilerine dayalı ölçüm verdiği için, lezyonun gerçek ortalama metabolik aktivitesine en yakın istatistiksel tahmini göstermektedir (112). Ancak pratikte SUVmean lezyonu seçerken boyutunu ve şeklini belirleyen operatöre, geri plan aktivitesinin yoğunluğuna ve uniformitesine bağlı oldukça değişkenlik gösterebilmektedir (16, 108). Ayrıca SUVmax ve SUVmean görüntü bulanıklığı ve örnekleme bağlı olarak partial volume effect (PVE)'e duyarlı parametreler olup, özellikle full-width-at-half-maximum (FWHM)'un 2-3 katından küçük lezyonlarda lezyon boyutunun abartılmasına ve lezyonun metabolik aktivitesinin az göstermesine neden olabilmektedir (112). Tıp çevrelerinde de tek çekim ile bir ROI alanının SUV değerini belirtmek yetersiz ve suboptimal karşılanmaktadır (16). Bu nedenle daha doğru, tekrarlanabilir, pratikte olan hata kaynaklarını minimum indirebilecek kanser ve diğer hastalıklarda kullanılacak yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (112). Küçük lezyonlar için partial volume correction ile düzeltilmiş SUV ölçümleri (corrected SUV), dual faz ve geç görüntüleme, hastalığın global metabolik aktivitesinin hesaplanması (TGA), mevcut kantitatif tekniklere bağlı (SUV vb.) ortaya çıkan sorunların üstesinden gelebileceği ileri sürülmektedir (16).

Literatürde bir çok çalışma global hastalık değerlendirilmesinde PET veya PET/BT'nin potansiyel yararını göstermektedir. Son zamanlarda üzerinde çalışılan global hastalık yükünü değerlendiren kantitatif parametre "Total glikolitik aktivite (TGA)"'dir. Başka tabirlerle total lesion glycolysis (TLG), metabolic volume product (MVP) ve whole-body metabolic burden (WBMB) olarak isimlendirilmektedir. Bu parametre metabolik ve anatomik modalite parametrelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur (16, 17). İlk kez 1999'da Larson ve ark. 41 malignitesi olan hasta lezyonlarında TGA bakılmasını ve tedavi öncesi-sonrası RI-TGA kullanımının

önemini göstermiştir. TGA [SUVmean x MTV (F18-FDG PET otomatik adaptive image thresholding tekniği ile elde edilen) olarak kabul etmişler] değerlerindeki değişikliğin SUV'daki değişiklikten daha fazla olduğunu ve görsel skorlama ile değerlendirilen sonuçlara daha yakın olduğu gösterilmiştir (17).

Global hastalık değerlendirilmesi hastalığın tedavi öncesi planını iyileştirmekte, klinik çalışmalar için hasta seçiminde, hasta sonuçlarının prognostik önemini göstermede, tedavi yanıtı öngörmeye ve tedavi yanıtı değerlendirmede büyük öneme sahiptir (112). Kim ve ark.nın (163) DBBHL tanısı almış hastalarda yaptığı bir çalışmada, yüksek IPI skorunun progresyonsuz sağ kalımı (PFS) azaltması yönünde anlamlı bir ilişki çıkmaz iken, yüksek TLG değeri ile PFS arasında yüksek anlamlılık bulmuşlardır (p=0.008). KHDAC'ların (155), akciğer adenokarsinomların (156), sarkomların (157), epitelyal over kanserlerinin (158), DBBHL'nin (159) ve 58 malign tümörün (160) değerlendirildiği çalışmalarda TGA parametrelerinin SUVmax'tan daha iyi prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir. Guillem ve ark.nın 2004'te yaptıkları, 15 lokal ileri evre rektum kanseri olan hastada preoperatif kemoradyoterapi sonrası primer kitlenin TLG değişimini (TLG'yi SUVmax x metabolik active volüm (MAV) olarak tanımlamışlar) klinik gidişat ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, TLG değişimi ≥ 69.5 olduğu durumda nüksüz sağ kalımın anlamlı şekilde iyileştiğini, uzun dönem sonuçlarını daha doğru tahmin ettiklerini göstermişler (113). Francis ve ark. 22 malign plevral mezotelyoma tanılı hastanın KT öncesi ve sonrası tümör TGA'larını ölçmüşler (TGA'yi SUVmean x MAV olarak tanımlamışlar). Klinik gidişatı TGA, SUVmax değişiklikleri ve BT bazlı solid tumor değerlendirme kriterleri olan RECIST ile karşılaştırmışlar. KT sonrası TGA'nın yüzde değişiminin (RI-TGA) uzun süre sağ kalımı tahmin etmede güçlü prediktif değeri olduğunu gösterirken, SUVmax yüzde değişiminin ve RECIST kriterlerinin bunu sağlamadığı gösterilmiş. Aynı zamanda RI-TGA'daki yüzde değerinin büyüklüğü ile sağ kalım arasındada anlamlı bir ilişki çıkmıştır (115).

Bizde çalışmamızda 3 histopatolojik alt tipin lezyonları arasında E-TGA, G-TGA ve dual faz görüntüleme ile Δ TGA ve RI-TGA parametrelerine baktık. Buna göre HL, indolent NHL ve agresif NHL lezyonlarının E-TGA medianları sırasıyla

32, 30.8, 56.6; G-TGA medianları sırasıyla 33.2, 30.3, 61.4 olup, agresif NHL lezyonlarının E-TGA ve G-TGA değerleri, HL ve indolent NHL'nin lezyonlarınınkinden anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($P<0.001$). HL lezyonlarının G-TGA değeri indolent NHL'dan anlamlı olarak yüksek çıkarken; E-TGA değeri indolent NHL'dan yüksek olmasına rağmen aralarındaki fark anlamlı çıkmamıştır ($p=0.07$). Bu sonuç dual faz görüntüleme ile elde edilen geç TGA değerinin klinik agresiviteyi erken TGA değerinden daha iyi yansıttığını düşündürmekte, dual faz görüntülemenin önemini göstermektedir. 3 alt tip arasında Δ TGA medianları sırasıyla 2.17, -0.18, 4.4 olup, agresif NHL lezyonlarının Δ TGA değeri, HL ve indolent NHL'nin lezyonlarınınkinden anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. (HL ve indolent HNL ile indolent ve agresif NHL için $p<0.001$; HL ve agresif NHL için $p=0.003$). Bununla birlikte 3 alt tip arasında RI-TGA medianları sırasıyla % 9.7, - % 0.3 ve % 11.97 olup, agresif NHL lezyonlarının RI-TGA değeri, indolent NHL'nin lezyonlarınınkinden anlamlı olarak yüksek çıkarken ($p<0.001$), HL lezyonlarının RI-TGA değerinden yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

SUVmax ve TGA değerlerinde değişikliğin malignite agresifliğini göstereceği hipoteziyle ilerlediğimiz çalışmamızda RI-SUVmax HL'da, agresif NHL'dan anlamlı olarak daha yüksek çıkarken ($p<0.001$); Δ SUVmax, Δ TGA, RI-TGA agresif NHL'da HL'dan daha yüksek çıkmış, ancak yalnız Δ SUVmax ve Δ TGA için aralarında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu yüzden malignite potansiyelini en iyi gösteren değişim parametreleri Δ SUVmax ve Δ TGA değerleri olduğunu düşündürmüştür.

İndolent NHL'nin RI-TGA ve Δ TGA değerleri, Δ SUVmax ve RI-SUVmax'tan farklı olarak negatif olmuştur. Bu durum zamanla indolent NHL lezyonlarının göstermiş olduğu TGA değerlerinin azaldığını göstermektedir. TGA değerlerindeki değişimin, bir çeşit NHL olmasına rağmen yavaş seyirli olduğunu, çoğu zaman "izle ve bekle" stratejisi ile takip edildiğini ve iyi prognoz gösterdiğini daha iyi desteklediğini düşündürmektedir. NHL ön tanısı olup, agresif/ indolent alt tip tanısı

konulamayan hastalarda tanıya yardımcı olması açısından dual faz ile TGA değişim değerleri, SUVmax değişim değerlerinden daha çok yön gösterecektir.

Kwee ve ark.nın 2013 SNM’de sunduğu bir abstraktta PET/BT parametrelerini histopatolojik alttiplerle hasta bazlı karşılaştırmışlar (169). Bu çalışmada NHL tanılı hastaları indolent ve agresif alt tiplerine ayırmadan tek grup kabul etmişler (5HL, 7 NHL). Toplamda 12 lenfoma hastasının 1.ve 3.saat çekilen dual faz PET/BT görüntülemelerinde lezyonlar bizim çalışmamızda olduğu gibi adaptive thresholding method göre segmente edilmiş ve lezyonların SUVmax, partial volume corrected SUVmean (PVC-SUVmean) ve TGA (PVC-SUVmeanXvolume) değerlerine bakılmış. Her hasta için TGA’yı, lezyonlarının TGA toplamı olarak kabul edilmiş ve her parametrenin retansiyon indekslerine bakılmıştır. NHL tanılı hastaların geç görüntülemelerde FDG tutulumlarında artış ve tüm parametrelerin retansiyon indekslerinde artış gözlenirken, bizim çalışmamızın tersine HL tanılı hastaların geç görüntülemelerde FDG tutulumlarında ve retansiyon indekslerinde azalma dikkati çekmiştir (NHL ve HL için sırasıyla RI-SUVmax: % 14.89 ±2.21 ve -% 32.3 ±9.2; RI-TGA: % 19.37± 6.64 ve -% 45.99± 12.43) (p<0.001). Literatürde evrelemede dual faz görüntüleme ile lenfomayı TGA değerlerine göre karşılaştıran başka çalışmaya rastlamadı.

Çalışmamızda histopatolojik alt tipler, **hasta bazlı değerlendirildiğinde** indolent NHL ve HL arasında tüm vücut hesaplanan hiçbir değişken açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum HL’nın FDG afinitesi indolent NHL’dan yüksek olmasına rağmen malignite potansiyellerinin birbirine benzer olduğunu düşündürmektedir. HL ve agresif NHL arasında E&G-TVSUVmax değerleri agresif NHL’da anlamlı olarak yüksek izlenirken, E&G-TVTGA değerleri agresif NHL’da belirgin yüksek olmasına rağmen anlamlı fark saptanmamıştır. ΔTVSUVmax ile RI-TVSUVmax değerleri HL’da daha yüksek izlenirken, ΔTVTGA ve RI-TVTGA değerleri agresif NHL’da HL’dan daha yüksek saptanmış olup 4 değişken içinde HL ve agresif NHL arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Indolent NHL ve agresif NHL arasında ΔTVSUVmax ile RI-TVSUVmax arasında anlamlı fark saptanmazken, ΔTVTGA ve RI-TVTGA değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Böylece

malignite potansiyelini morfolojik ve metabolik parametrelerin birlikte değerlendirildiği TVTGA değerlerindeki değişikliklerin daha iyi yansıttığını göstermektediriz.

İlk sıra KT sonrası çekilen interim PET/BT'de **tedaviye yanıt durumunu lezyon bazlı değerlendirdiğimizde;** parsiyel yanıtli lezyonların erken ve geç MTV'leri tam yanıtli lezyonlardan yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum hasta bazlı TVMTV değerlendirilmesinde aynı idi. Parsiyel yanıtli hastalarda TVMTV tam yanıtli hastalardan belirgin yüksek olmasına rağmen anlamlı fark izlenmedi. Metabolik parametreler açısından tam yanıt gösteren lezyonların erken ve geç SUVmax, SUVmean ve TGA median değerleri, parsiyel yanıt gösteren lezyonlardan oldukça anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Metabolik parametrelerin değişikliklerine baktığımızda tedaviye tam yanıtli lezyonlar ile parsiyel yanıtli lezyonlar arasında RI-SUVmax değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, Δ SUVmax, Δ TGA, RI-TGA değerleri arasında oldukça anlamlı bir fark saptanmış, parsiyel yanıtli lezyonlarda daha yüksek bulunmuştur. Literatürde MTV yükü ile sağkalım analizleri arasındaki ilişki bakılmıştır. Song ve ark.nın stage 2 ve 3 extranodal tutulumu olmayan DBBHL tanılı 169 hastayı median 36 ay takip ettikleri çalışmalarında hasta bazlı MTV $< 220 \text{ cm}^3$ olan hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın MTV $\geq 220 \text{ cm}^3$ olan hastalardan anlamlı şekilde uzun olduğunu göstermişlerdir ($p < 0.001$) (170). Aynı ekip evre 1E ve 2E primer gastrointestinal DBBHL tanılı 165 hastayı median 36.6 ay takip etmiş, sağ kalım ROC analizinde MTV için kesme noktası 160.1 cm^3 , SUVmax için 12 bulmuşlardır. MTV'de eğri altında kalan alanı SUVmax'inkinden daha yüksek bulmuş olup, sağkalım öngörmede MTV'ün, SUVmax'tan daha iyi bir belirteç olduğunu ileri sürmüşlerdir (171). Bu iki çalışmada MTV hesaplamada SUV ≥ 2.5 olan alanlar dahil edilmiştir. Chung ve ark.nın akciğer adenokanserlerde yaptığı bir çalışmada, MTV (≥ 90) ve TLG (≥ 600) aktivitesi yüksek olan hastalar anlamlı bir şekilde kötü progresyonsuz sağ kalım göstermektedirler (sırasıyla $P < 0.001$ ve $p=0.001$) (156). Yine aynı ekibin epitelyal ovarian kanserlerde yaptığı çalışmada MTV ve TLG parametrelerinin yüksekliği ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki çıkmıştır (sırasıyla $p=0.02$, HR: 5.571; $p=0.03$, HR:2.967)(158). Bizim çalışmamızda lezyon

veya hasta bazlı MTV yükü ile tedavi yanıt durumu arasında anlamlı fark gözlenmezken, literatürde lenfomada MTV yükü ile tedavi yanıt durumu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlamadık.

Tedaviye tam yanıt ve parsiyel yanıt gösteren lezyonları dual faz görüntüleme ile incelediğimiz çalışmamızda RI-SUVmax değeri için anlamlı fark saptanmadığı için ROC analizine dahil edilmedi. Diğer parametrelerinde eğri altında kalan alanları benzer olduğu için (AUC: 0.618-0.670) birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak logistik regresyon analizi uygulandığında Δ SUVmax, Δ TGA ve RI-TGA değerleri kesme noktalarından yüksek olmaları durumunda parsiyel yanıt gösterme oranını herbirinin ~3.5 kat arttırdığı gözlenmiştir ($p<0.001$). Bu değerlerin duyarlılıkları yüksek, özgüllükleri düşük; NPD'leri yüksek, PPD'leri düşük izlenmiştir. Duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'lerinin örneklem grubundaki prevalanstan belirgin etkilendiğini göz önüne alırsak, tedaviye tam yanıt ve parsiyel yanıt lezyonlarımızın dağılımındaki büyük fark, parametrelerin kesme noktaları için belirtilen bu istatistiksel oranlarda ciddi farklılıklara neden olmuştur. Örneklem grubunun birbirine yakın düzeye getirilmesi ile istatistiksel parametrelerin iyileşeceği düşünülmektedir.

İlk sıra KT sonrası çekilen interim PET/BT'de **tedaviye yanıt durumunu hasta bazlı değerlendirdiğimizde;** parsiyel yanıt hastalar ile tam yanıt hastaların E&G-TVSUVmax değerleri birbirine çok yakınken, Δ TVSUVmax, RI-TVSUVmax, E&G-TVTGA, Δ TVTGA, RI-TVTGA ve E&G-TVMTV değerleri parsiyel yanıt hastalarda daha yüksek izlenmiştir. Ancak tedavi yanıt durumunu anlamlı bir şekilde öngören tek değişken Δ TVTGA olarak saptanmıştır. Δ TVTGA 181.98 kesme noktası için duyarlılık %100, özgüllük %67.74, PPD %44.4, NPD %100 (AUC:0.730, $p=0.003$) olarak bulunmuştur. Tedaviye yanıt durumu ile hastanın total metabolik tümör volümü (TVMTV) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Literatürde dual faz PET/BT görüntülemesiyle elde edilen metabolik parametrelerin lenfomada tedavi yanıt durumunu ve prognostik etkinliğini gösteren başka bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak diagnostik etkinliğini gösteren çalışmalar yer

almaktadır. Su ve ark.'nın 68 hastanın 51 malign, 39 benign olmak üzere 90 lenf nodunu dual faz görüntüleme ile inceledikleri çalışmalarında, benign ve malign lenf nodlarının sırasıyla E-SUVmax'ı 3.26 ± 1.62 ve 8.04 ± 5.56 ($P=0.000$); G-SUVmax'ı 3.93 ± 2.11 and 9.82 ± 6.29 ($P=0.000$) olup anlamlı çıkmıştır. Benign ve malign lenf nodları için sırasıyla RI-SUVmax % 19.1 ± 22.5 ve % 24.8 ± 18.8 olup, aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ($P=0.191$). E-SUVmax için kesme noktası 4.3 kabul edildiğinde duyarlılığı %71, özgüllüğü %87, doğruluğu %78; G-SUVmax için kesme noktası 4.8 kabul edildiğinde duyarlılığı %78, özgüllüğü %85, doğruluğu %46 saptanmıştır. ROC analizinde E&G-SUVmax'ın diagnostik etkinliği RI-SUVmax'dan anlamlı olarak yüksek çıkarken ($P<0.001$), E-SUVmax ve G-SUVmax'ın birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir ($P=0.409$) (172).

Nakayama ve ark.nın benign lenf nodları ile malign lymphoma lezyonlarını dual dual faz görüntüleme ile ayırımını gösterdikleri çalışmalarında malign lenf nodlarının E&G-SUVmax değerleri, Δ SUVmax ve RI-SUVmax değerleri benign lenf nodlarınınkinden anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. ROC analizi ile eğri altında kalan alan en yüksek çıkan parametreyi Δ SUVmax olarak bulmuşlar, Δ SUVmax 1 kesme değeri için AUC:0.809, duyarlılık %82.6, özgüllük %65.2 ($p<0.05$) olduğunu göstermişlerdir. Malign lenfoma ve benign lenf nodu ayırımında sırasıyla ortalamalar \pm SD, Δ SUVmax için 1.91 ± 1.33 ve 0.8 ± 1.04 ; RI-SUVmax için 0.38 ± 0.23 ve 0.25 ± 0.25 'dir (her iki değişken içinde $p<0.01$) (151).

Literatürde dual faz PET/BT görüntülemesiyle elde edilen metabolik parametrelerin akciğer kanseri, sarkoidoz ve baş boyun kanserlerinde prognostik etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Satoh ve ark. evre 1 ve 2 akciğer adenoca tanısı almış hastaları evreleme esnasında yalnız mediasteni dual faz görüntüleme yapmışlar ve steriotaktik RT sonrası median 27 ay takip ederek, metabolik parametrelerin sağkalımı öngörebilmesini incelemişler. Buna göre E-SUVmax'ın rekürrensi, hastaliksız sağkalımı, total sağkalımı ve nedene bağlı sağkalımı öngöremediği bulunmuştur. Bununla birlikte dual faz PET/BT görüntülemesinde elde edilen Retansiyon İndex (RI)'in uzak metastazı öngörmekte anlamlı ölçüde başarılı olduğu gösterilmiş (HR 47.546, $p=0.026$), ancak lokal nüksü

ve bölgesel lenf nodu metastazlarını öngörmeye aynı başarıyı gösterememiştir. (sırasıyla HR 0.175, p=0.246 ve HR 0.109, p=0.115). (150). Abgral ve ark.nın 2013'te yayımlanan baş boyun skuamoz hücreli kanser tanısı alan hastalara evreleme esnasında dual faz PET/BT'nin prognostik etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında (173); RI'in olaysız sağkalımı öngörmekte anlamlı ölçüde başarılı olduğu gösterilmiş (p=0.01), ancak total sağkalımı öngörmeye aynı başarıyı gösterememiştir (p=0.1). E-SUVmax olaysız sağkalım ve total sağkalımı öngörmekte başarılı değilken (p>0.05), G-SUVmax yalnız total sağkalımı öngörmekte başarılı bulunmuştur (p=0.02)(173).

Son olarak Umeda ve ark.nın akciğer sarkoidozlarında dual faz görüntülemenin prognoza katkısını araştırdıkları çalışmalarında; tanıdan 1 yıl sonra toraks BT ile takibi yapılan sarkoidoz hastalarında ilerleyen ve değişmeyen akciğer lezyonu olan hastalarda, akciğer lezyonu gerileyen hastalara göre RI-SUVmax değerlerinin anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır (sırasıyla % 21.3±9.6 ve -% 9.2±28.6; p=0.0075). RI-SUVmax değerinin E-SUVmax ve Ga⁶⁷ tutulumundan daha iyi prognostik doğruluk sağladığını göstermişlerdir (174). Ancak literatürde lenfomada evrelemede dual faz PET/BT görüntülemesiyle elde edilen metabolik parametrelerin tedavi yanıt durumunu ve prognostik etkinliğini gösteren başka bir çalışmaya rastlanmadı.

Literatürde birçok çalışma tedavi sonucunu belirlemede interim PET görüntülemenin, tedavinin tamamlanması sonrası yapılan görüntülemeye daha yüksek doğruluğa sahip olduğunu, risk sınıflamasının prognozu öngörücü değerine ilave etkisi olacağını belirtmiştir (11, 109, 134-140). Hastalarımızın tedavi yanıt durumu interim PET/BT'nin tedavi yanıt değerlendirilmede son PET'e benzer ve yüksek duyarlılıkta yakın sonuçlar vermesine dayanarak, interim PET/BT ile değerlendirildi. Ancak çalışmamız devam ederken son PET'ine gelen 20 hastamız oldu. Bunların 15'i hem interim PET/BT'de hemde son PET/BT'sinde TY'lı, 1 hasta (PHTL tanılı, evre 4E) interim PET/BT'sinde PY iken son PET/BT'sinde TY'lı, 1 hasta (DBBHL tanılı, evre 4E) interim PET/BT'sinde TY iken, son PET/BT'sinde progrese hastalık, 3 hasta (hepsi HL tanılı, 2'si evre 4E, 1'i evre 4) hem interim PET/BT'sinde hemde son PET/BT'sinde PY'lı idi. Strobel ve ark. interim PET/BT ve son PET/BT'lerini karşılaştırdıkları 38 HL ve 30 NHL hastalarının interim

PET/BT'sinde TY izlenen hastaların hepsinde son PET/BT'sinde de TY izlendiğini göstermişler ve interim PET/BT'si TY izlenen hastalarda son PET'e gerek duyulmadığını belirtmişlerdir (175). Ancak bizim çalışmamızda DBBHL tanısı olan bir hastada interim PET/BT'si TY gösterirken, son PET/BT'sinde progrese hastalık saptanmış olup agresif NHL'larda tedavi sonrası PET/BT'nin önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttur. Kliniğimizde PET/BT ünitesinin kurulması ile hasta alımına başlanmasının hemen akabinde çalışmamız başlatılmış, prospektif olduğu için hasta sayılarını ve histopatolojik alt tiplerini seçme imkanımız olmamıştır. Bu yüzden alt tiplerin sayısında ve tedaviye TY ve PY gösteren hasta ve lezyonların sayısında heterojenite mevcuttur. 1 yıl takip süresinde interim PET/BT görüntülemesi alınan 39 hastadan standart KT tedavisi bitiminin ardından son PET'ine gelen 20 hasta oldu. Çalışmamız devam eden bir çalışma olup, tüm hastalar KT'lerini tamamlayıp son PET'ine geldiklerinde tedavi yanıt durumları gözden geçirilecektir. Agresif NHL'lar TY gösterse bile ileriki dönemlerde nüks ile gelebilmekte, interim PET/BT'de PY gösteren hastalar son PET'te TY gösterebilmektedir. Takip süremiz az olduğu için tüm hastaların son PET'leri değerlendirilemedi ancak tüm hastalar takip edilerek hastaliksız, progresyonsuz ve toplam sağkalım analizleri açısından tekrar değerlendirilecektir. Hematoloji polikliniğinden gönderilen hastaların sistemik anamnezi açısından dosyaları incelendiğinde bazı hastaların dış merkezden histopatolojik tanısı konulur konulmaz veya yüksek klinik şüphe ile gönderilerek bir takım klinik (ECOG skoru, B semptomları vb.), biyokimyasal (LDH, β 2-mikroglobulin, albumin vb.) ve patolojik parametrelere (Ki-67 vb.) bakılmadan acil PET/BT'si çekilip, tedaviye başlanmıştır. Tedavi öncesi bu parametreler eksik olup, tedaviye yanıt durumlarının bu parametrelerle karşılaştırılması yapılamamıştır. Tüm lezyonların MTV, SUVmax ve SUVmean değerleri pratikte tek tek ölçümünün yapılması çok mümkün olmamaktadır. Ancak çalışmamızın temel amacı bir ön çalışma olması ve sonraki çalışmalara yardımcı olmasıdır. PET/BT görüntülerinden elde edilecek kantitatif parametrelerin prognozu öngörme çalışması amaçlı daha büyük hasta serilerine ve histolojik alt gruplara ait daha detaylı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Aralık 2012- Aralık 2013 tarihleri arasında histopatolojik olarak lenfoma tanısı almış 39 hastaya (14 HL, 6 indolent NHL, 19 agresif NHL tanılı) evreleme esnasında dual faz PET/BT ve ilk sıra KT sonrası interim PET/BT çekilmiş, lezyonların erken ve geç görüntülemeye E&G-SUVmax, E&G-TGA ve bu değerlerin farklarının ve değişim oranlarının (Δ SUVmax, RI-SUVmax ve Δ TGA, RI-TGA) interim PET/BT görüntülemesindeki tedaviye yanıtı öngörmedeki rolü lezyon bazlı ve hasta bazlı olmak üzere iki farklı şekilde araştırıldı. Aynı zamanda 3 histopatolojik alt tipin metabolik aktiviteleri arasında hasta bazlı ve lezyon bazlı SUV ve TGA değerleri açısından fark olup olmadığı incelendi.

Öncelikle histopatolojik 3 alt tipin lezyon bazlı metabolik aktivitelerinin karşılaştırılmasının sonuçları şu şekilde özetlenebilir: E&G-SUVmax, Δ SUVmax parametreleri agresif NHL > HL > indolent NHL olup, RI-SUVmax değeri HL > Agresif NHL > Indolent NHL'dır. HL'nin malignite potansiyelinin agresif NHL'ya göre daha düşük olduğu gerçeğini RI-SUVmax parametresi yansıtmazken, Δ SUVmax parametresi bu bilgiyi desteklemektedir. TGA değerleri ve değişimlerine baktığımızda E&G-TGA, Δ TGA ve RI-TGA değerlerinin hepsi agresif NHL > HL > indolent NHL olarak çıkmış olup, bir tek RI-TGA değerinde HL ve agresif NHL için anlamlılık saptanamamıştır. Bu yüzden malignite potansiyelini en iyi gösteren parametreler Δ SUVmax ve Δ TGA değerleri olarak belirlenmiştir.

İndolent NHL'nın RI-TGA ve Δ TGA değerleri, Δ SUVmax ve RI-SUVmax'tan farklı olarak negatif olmuştur. Bu durum zamanla lezyonların göstermiş olduğu TGA değerlerinin azaldığını göstermektedir. Indolent NHL'da TGA değerlerindeki değişimin, bir çeşit NHL olmasına rağmen yavaş seyirli olduğunu, çoğu zaman "izle ve bekle" stratejisi ile takip edildiğini ve iyi prognoz gösterdiğini daha iyi desteklediğini düşündürmektedir. NHL ön tanısı olup, agresif/ indolent alt tip tanısı konulamayan hastalarda tanıya yardımcı olması açısından dual faz görüntüleme ile E&G-TGA değerindeki değişim yüzdesine ve farkına bakılabilir.

Hasta bazlı metabolik aktivitelerinin karşılaştırılmasının sonuçlarına baktığımızda HL ve indolent NHL arasında hiçbir parametre açısından anlamlı fark

saptanmamıştır. Bu durum HL'nin FDG afinitesi indolent NHL'dan yüksek olmasına rağmen, malignite potansiyellerinin birbirine benzer olduğunu düşündürmektedir. HL ve agresif NHL tanılı hastalar karşılaştırıldığında E&G-TVSUVmax değerleri agresif NHL'da daha yüksek saptanmış olup, bu parametre dışında hiçbir parametrede anlamlılık izlenmemiştir. Ancak değişim parametrelerine bakıldığında Δ TVSUVmax ve RI-TVSUVmax değerleri HL'da daha yüksek saptanırken, Δ TVTGA ve RI-TVTGA değerleri agresif NHL'da yüksek bulunmuş olup malignite potansiyelini daha doğru gösterdiğini düşündürmektedir.

Histopatolojik 3 alt tipin lezyon bazlı metabolik parametrelerinin interim PET/BT ile tedaviye yanıtı öngörebilme durumlarını incelediğimizde; RI-SUVmax dışında tüm parametreler PY gösteren lezyonlarda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. ROC analizinde RI-SUVmax dışında diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmasına rağmen eğri altında kalan alanlar birbirlerine çok yakın olduğu için (AUC: 0.618-0.670) birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Bu durumun TY'lı ve PY'lı lezyonların prevelansındaki büyük farktan kaynaklandığını, PY'lı daha çok lezyonun çalışmaya dahil edilmesiyle anlamlı bir sonuç elde edileceğini düşünmekteyiz.

Histopatolojik 3 alt tipin hasta bazlı metabolik parametrelerinin interim PET/BT ile tedaviye yanıtı öngörebilme durumlarını incelediğimizde; PY'lı hastalarda tüm parametreler daha yüksek seyrederken, tedavi yanıt durumunu anlamlı bir şekilde öngören tek parametre Δ TVTGA olarak saptanmıştır. ROC analizinde de 181.98 kesme noktası için duyarlılığı %100, özgüllüğü %67.74 olup, eğri altında kalan alanı (AUC) 0.730'tür (p=0.003).

Son zamanlarda üzerinde çalışılan, global hastalık yükünü değerlendiren kantitatif parametre "Total Glikotik Aktivite (TGA)" metabolik ve anatomik modalite parametrelerinin birleştirilmesi ile oluşturulan bir parameter olup, literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da global hastalık değerlendirilmesinde, tedavi yanıtı öngörmede ve tedavi yanıtı değerlendirmede büyük öneme sahiptir. PET/BT görüntülerinden elde edilecek kantitatif parametrelerin prognozu öngörme çalışması amaçlı daha büyük hasta serilerine ve histolojik alt gruplara ait daha detaylı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

AMAÇ: Dual faz PET/BT'nin yeni tanı almış lenfoma hastalarında ilk sıra KT sonrası tedaviye yanıtı öngörmedeki rolünü araştırmak.

METOD: 39 hastanın 1103 lezyonunu, dual faz PET/BT çekilerek metabolik tümör volümündeki (MTV), standardize uptake değerindeki (SUV) ve tümör yükünü gösteren total glikolitik aktivite (TGA) değerlerindeki değişimleri histopatolojik alt tiplerine göre incelendi. Hastalara interim PET/BT yapıldı. Hasta ve lezyon bazlı PET/BT değişkenlerinin tedavi yanıtı öngörmedeki başarısı incelendi.

BULGULAR: 39 hastanın 1103 lezyonu [14 HL (382 lezyonu), 6 indolent NHL(79 lezyonu) ve 19 agresif NHL (642 lezyonu)] değerlendirildi. Lezyon bazlı değerlendirmede Δ SUVmax, RI-SUVmax, Δ TGA ve RI-TGA değerleri HL'da ve agresif NHL'da indolent NHL'dan anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Agresif NHL'nın Δ SUVmax ve Δ TGA değerleri HL'dan anlamlı olarak yüksek çıkarken, RI-TGA değerindeki yükseklikte anlamlılık saptanmamıştır. RI-SUVmax değeri ise HL'da agresif NHL'dan anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Hasta bazlı değerlendirmede, indolent NHL ve HL arasında hiçbir değişkende anlamlı fark saptanmadı. Agresif NHL hastalarında Δ TVTGA ve RI-TVTVGA değerleri indolent NHL'dan anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. 39 hastanın 847 lezyonuna [31 tam yanıtı (TY) hasta (817 TY lezyonu), 8 parsiyel yanıtı (PY) hasta (30 PY lezyonu)] tedavi yanıtı değerlendirildi. Lezyon bazlı değerlendirmede PY gösteren tüm lezyonların MTV, SUV ve TGA değerleri, farkları ve retansiyon indeksleri TY gösteren lezyonlardan yüksek çıkmış olup, E&G-MTV ve RI-SUVmax değerleri dışında hepsinde anlamlılık saptanmıştır. ROC analizi ile Δ SUVmax, Δ TGA ve RI-TGA değerleri kesme noktaları sırasıyla 3.7, 14.94 ve 26.85 olup, bunlardan yüksek olmaları durumunda PY gösterme oranını herbirinin ~3.5 kat arttırdığı gözlenmiştir (p=0.001). Hasta bazlı değerlendirmede tedavi yanıtı öngören tek anlamlı parametre Δ TVTGA olup, kesme noktası 181.98 bulunmuştur.

SONUÇ: Lezyon bazlı değerlendirmede Δ SUVmax, Δ TGA ve RI-TGA değerleri, hasta bazlı değerlendirmede Δ TVTGA değeri tedaviye yanıtı öngörmede önemli bilgi sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dual faz PET/BT, Lenfoma, Total glikolitik aktivite (TGA), İnterim PET/BT, Tedavi Yanıt

8. ABSTRACT

PURPOSE: The purpose of the present study is to evaluate the clinical value of dual time point PET/CT imaging in order to predicting the response of therapy in patients with malignant lymphoma.

METHODS: We evaluated 1103 lesions of 39 patients who were diagnosed as malignant lymphoma. First, metabolic tumor volume (MTV), SUVmax and total glycolytic activity (TGA) of each lesion at early and delayed scans and the change of tracers in the lesions and retention indices were calculated. These values were also evaluated as patient based measurement. Then the interim PET/CT was performed. Treatment assessment performance of various SUVmax and TGA cutoff values were analyzed for the differential diagnosis of lesions and patients with CR and PR.

RESULTS: A total of 1103 lesions of 39 patients (382 lesion of 14 HL patients, 79 lesions of 6 indolent NHL patients and 642 lesions of 19 aggressive NHL patients) were evaluated. By lesion-based evaluation, the Δ SUVmax and RI-SUVmax, Δ TGA and RI-TGA were significantly higher at HL and aggressive NHL than indolent NHL. Δ SUVmax and Δ TGA were significantly higher at aggressive NHL than HL. By patient-based evaluation, no significant differences were detected between HL and indolent NHL for all variables. Δ WBTGA and RI-WBTGA were significantly higher at aggressive NHL than indolent NHL. 847 lesions of 39 patients (817 CR lesions of 31 CR patients and 30 PR lesions of 8 PR patients) were analyzed based on treatment response. By lesion-based evaluation, except RI-SUVmax and MTV, early&delayed SUVmax and TGA, Δ SUVmax, Δ TGA and RI-TGA were statistically significantly higher in lesions with PR than those with CR. Cut off values for Δ SUVmax, Δ TGA and RI-TGA were 3.7, 14.94 and 26.85, respectively. Higher values than those showed approximately 3.5 times higher risk of PR to be seen than that of CR. When patient-based evaluation only significant variable was found as Δ WBTGA with the proper cut off values of 181.98 (AUC: 0.730, p=0.003).

CONCLUSION: Δ SUVmax, Δ TGA and RI-TGA values may provide the more important information in predicting the response of treatment by lesion base evaluation and Δ WBTGA by patient base evaluation.

Key words: Dual time PET/CT, Lymphoma, Total Glycolytic Activity, Interim PET/CT, Response of Treatment

9. KAYNAKLAR:

1. Evans LH, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2003 July 12;362:139-46.
2. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2005 Aug;80(8):1087-97. PubMed PMID: 16092591.
3. Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1997;8 Suppl 1:115-8. PubMed PMID: 9187444.
4. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *The New England journal of medicine*. 1998 Nov 19;339(21):1506-14. PubMed PMID: 9819449.
5. Reinhardt MJ, Herkel C, Althoefer C, Finke J, Moser E. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: when do we really need FDG-PET? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005 Sep;16(9):1524-9. PubMed PMID: 15946979.
6. Schoder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME, et al. Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001 Aug;42(8):1139-43. PubMed PMID: 11483671.
7. Mikhael NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leukemia & lymphoma*. 2000 Nov;39(5-6):543-53. PubMed PMID: 11342337.
8. Seam P, Juweid ME and Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007;110(10):3507-16.
9. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009 May;50 Suppl 1:21S-30S. PubMed PMID: 19380407.
10. Wiedmann E, Baican B, Hertel A et al. Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 1999;34:545-51.
11. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Apr 10;27(11):1906-14. PubMed PMID: 19273713.
12. Ho SL, Loong F, Lam C, Anthony MP, Kwong YL. F-18 Fluorodeoxyglucose non-avid hepatosplenic T cell lymphoma: a diagnostic pitfall. *Annals of hematology*. 2012 Feb;91(2):307-8. PubMed PMID: 21584668. Pubmed Central PMCID: 3254866.
13. Armigate JO. PET scans: when and how? *Blood* 2011;118(1):2-3.

14. Berkowitz A, Basu S, Srinivas S, Sankaran S, Schuster S, Alavi A. Determination of whole-body metabolic burden as a quantitative measure of disease activity in lymphoma: a novel approach with fluorodeoxyglucose-PET. *Nuclear medicine communications*. 2008 Jun;**29**(6):521-6. PubMed PMID: 18458598.
15. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2010 Jan;**30**(1):269-91. PubMed PMID: 20083598.
16. Basu S, Zaidi H, Houseni M, Bural G, Udupa J, Acton P, et al. Novel quantitative techniques for assessing regional and global function and structure based on modern imaging modalities: implications for normal variation, aging and diseased states. *Seminars in nuclear medicine*. 2007 May;**37**(3):223-39. PubMed PMID: 17418154.
17. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clinical positron imaging : official journal of the Institute for Clinical PET*. 1999 May;**2**(3):159-71. PubMed PMID: 14516540.
18. Tamura M, Oda M, Matsumoto I, Waseda R, Watanabe G. Pattern and predictors of false positive lymph node involvement on positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2012 Mar;**60**(2):105-10. PubMed PMID: 21789758.
19. Castellucci P, Zinzani P, Pourdehnad M, Alinari L, Nanni C, Farsad M, et al. 18F-FDG PET in malignant lymphoma: significance of positive findings. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2005 Jul;**32**(7):749-56. PubMed PMID: 15785956.
20. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 1999 Jan-Feb;**19**(1):61-77; quiz 150-1. PubMed PMID: 9925392.
21. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001 Sep;**42**(9):1412-7. PubMed PMID: 11535734.
22. Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, Fanti S, Stefoni V, Alifano M, et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica*. 2007 Jun;**92**(6):771-7. PubMed PMID: 17550849.
23. Maayan H, Ashkenazi Y, Nagler A, Izbicki G. Sarcoidosis and lymphoma: case series and literature review. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. 2011 Oct;**28**(2):146-52. PubMed PMID: 22117506.
24. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Mamede MH, Wada M, et al. Relationship between retention index in dual-phase (18)F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2002 Feb;**43**(2):173-80. PubMed PMID: 11850481.

25. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2000 Oct;**126**(10):560-74. PubMed PMID: 11043393.
26. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax*. 1998 Aug;**53**(8):703-12. PubMed PMID: 9828860. Pubmed Central PMCID: 1745286.
27. Kenneth F, Fischer R. Lymphomas. In: Beutler E, Coller B, Lictman M, Kipps T, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. New York, Mc Graw Hill. 2001: 1237- 63.
28. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004 Aug 23;**23**(38):6524-34. PubMed PMID: 15322522.
29. Hillman RS, Ault KA. Hodgkin Dışı Lenfomalar, Özcan M, Ören H. Klinik Uygulamada Hematoloji [5.Baskı]. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2012: 280-300.
30. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994 Mar 4;**263**(5151):1281-4. PubMed PMID: 8122112.
31. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, Stefanova-Ouzounova M, Hernandez JM, Hossfeld DK, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood*. 1999 Jun 1;**93**(11):3601-9. PubMed PMID: 10339464.
32. Yunis JJ, Frizzera G, Oken MM, McKenna J, Theologides A, Arnesen M. Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma. A possible model for cancer. *The New England journal of medicine*. 1987 Jan 8;**316**(2):79-84. PubMed PMID: 3537802.
33. Richardson ME, Chen QG, Filippa DA, Offit K, Hampton A, Koduru PR, et al. Intermediate- to high-grade histology of lymphomas carrying t(14;18) is associated with additional nonrandom chromosome changes. *Blood*. 1987 Aug;**70**(2):444-7. PubMed PMID: 3607281.
34. Correlation of chromosome abnormalities with histologic and immunologic characteristics in non-Hodgkin's lymphoma and adult T cell leukemia-lymphoma. Fifth International Workshop on Chromosomes in Leukemia-Lymphoma. *Blood*. 1987 Nov;**70**(5):1554-64. PubMed PMID: 2889485.
35. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S, Spier CM, Brazier RM, Banks PM, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood*. 1994 Mar 15;**83**(6):1460-6. PubMed PMID: 8123837.
36. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
37. Chan JK. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematological oncology*. 2001 Dec;**19**(4):129-50. PubMed PMID: 11754390.
38. American Cancer Society. *Cancer Facts&Figures 2002*. Atlanta, Ga: American cancer Society; 2002.

39. Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma: a clinical perspective. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001 Apr;**42**(4):609-10. PubMed PMID: 11337550.
40. Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, Hernandez-Maraver D, Coya J, Martin-Curto L, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006 Oct;**47**(10):1643-8. PubMed PMID: 17015900.
41. Mathers CD, Shibuya K, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: I. Application of regional cancer survival model to estimate cancer mortality distribution by site. *BMC cancer*. 2002 Dec 26;**2**:36. PubMed PMID: 12502433. Pubmed Central PMCID: 140322.
42. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
43. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;**107**(1):265-76. PubMed PMID: 16150940. Pubmed Central PMCID: 1895348.
44. WHO sınıflamasına genel bakış. Epidemiyoloji ve Türkiye Dökümü. THD 2004 Mart. Klinisyen patolog ortak lenfoma kursu, 2004 Mart:14-17.
45. Işıkdoğan A, Ayyıldız O, Büyükçelik A, et al, Non-Hodgkins lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol*. 2004; **83**:265-9
46. Johnson PW, Whelan J, Longhurst S, Stepniwska K, Matthews J, Amess J, et al. Beta-2 microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *British journal of cancer*. 1993 Apr;**67**(4):792-7. PubMed PMID: 8471438. Pubmed Central PMCID: 1968369.
47. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer research*. 1971 Nov;**31**(11):1860-1. PubMed PMID: 5121694.
48. Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006 Aug;**47**(8):1326-34. PubMed PMID: 16883013.
49. Rosenberg SA. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1966;**26**:1310.
50. Brandt P. Overview of the current status of genetically modified plants in Europe as compared to the USA. *Journal of plant physiology*. 2003 Jul;**160**(7):735-42. PubMed PMID: 12940542.
51. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997 Mar;**15**(3):1110-7. PubMed PMID: 9060552.

52. Fisher RI. Overview of non-Hodgkin's lymphoma: biology, staging, and treatment. *Seminars in oncology*. 2003 Apr;**30**(2 Suppl 4):3-9. PubMed PMID: 12728402.
53. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004 Aug 1;**22**(15):3032-8. PubMed PMID: 15210738.
54. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1993 Apr 8;**328**(14):1002-6. PubMed PMID: 7680764.
55. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994 Jun;**12**(6):1169-76. PubMed PMID: 8201379.
56. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999 Dec;**17**(12):3776-85. PubMed PMID: 10577849.
57. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004 May 15;**103**(10):3684-8. PubMed PMID: 14739217.
58. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer investigation*. 2006 Oct;**24**(6):593-600. PubMed PMID: 16982464.
59. Joyce RM, Regan M, Ottaway J, Umiel T, Tetreault JC, Levine J, et al. A phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;**14 Suppl 1**:i21-7. PubMed PMID: 12736227.
60. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Bailliere's clinical haematology*. 1996 Sep;**9**(3):401-16. PubMed PMID: 8922237.
61. Ekstrand BC, Horning SJ. Hodgkin's disease. *Blood reviews*. 2002 Jun;**16**(2):111-7. PubMed PMID: 12127954.
62. Gutensohn N, Cole P. Childhood social environment and Hodgkin's disease. *The New England journal of medicine*. 1981 Jan 15;**304**(3):135-40. PubMed PMID: 6255329.
63. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic

susceptibility to the young-adult form of the disease. *The New England journal of medicine*. 1995 Feb 16;**332**(7):413-8. PubMed PMID: 7824015.

64. Emmanouilides C, Casciato DA, Rosen PJ. Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. In: Casciato DA, Iovtchikoff BB, editors. *Manual of Clinical Oncology*. 4th edition, Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, USA.2000. p.399-442.

65. Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular--further evidence for a B cell derivation. L & H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker. *The American journal of pathology*. 1988 Nov;**133**(2):211-7. PubMed PMID: 3263805. Pubmed Central PMCID: 1880773.

66. Kogel KE, Sweetenham JW. Current therapies in Hodgkin's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003 Jun;**30** Suppl 1:S19-27. PubMed PMID: 12721766.

67. Lund MB, Kongerud J, Nome O, Abrahamsen AF, Bjortuft O, Forfang K, et al. Lung function impairment in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1995 May;**6**(5):495-501. PubMed PMID: 7545431.

68. Henry-Amar M, Somers R. Survival outcome after Hodgkin's disease: a report from the international data base on Hodgkin's disease. *Seminars in oncology*. 1990 Dec;**17**(6):758-68. PubMed PMID: 2251521.

69. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Lenfoma Goruntulemesi: Nukleer Tip. Leonard PJ, Coleman M (editorler). *Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma*. (Sakallioğlu B, Çev) İstanbul: A.C.T Medikal İletişim Yayın organı.2007;s.363-412.

70. Macdonald DA, Connors JM. New strategies for the treatment of early stages of Hodgkin's lymphoma. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2007 Oct;**21**(5):871-80. PubMed PMID: 17908625.

71. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Aug 10;**25**(23):3495-502. PubMed PMID: 17606976.

72. Nicolaides C, Fountzilas G, Zoumbos N, Skarlos D, Kosmidis P, Pectasides D, et al. Diffuse large cell lymphomas: identification of prognostic factors and validation of the International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Index. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Oncology*. 1998 Sep-Oct;**55**(5):405-15. PubMed PMID: 9732217.

73. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 Sep 1;**104**(5):1258-65. PubMed PMID: 15126323.

74. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, et al. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 1998 Oct;**31**(3-4):351-7. PubMed PMID: 9869199.

75. Conconi A, Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Bernasconi A, Mingrone W, et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma. *Hematological oncology*. 2000 Jun;**18**(2):61-73. PubMed PMID: 10960876.

76. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *The New*

England journal of medicine. 1993 Sep 30;**329**(14):987-94. PubMed PMID: 8141877.

77. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood*. 1994 Mar 1;**83**(5):1165-73. PubMed PMID: 8118021.

78. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008 Jan 15;**111**(2):558-65. PubMed PMID: 17962512.

79. Gutierrez-Garcia G, Garcia-Herrera A, Cardesa T, Martinez A, Villamor N, Ghita G, et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011 Feb;**22**(2):397-404. PubMed PMID: 20631009.

80. Halliday T, Baxter G. Lymphoma: pictorial review. II. *European radiology*. 2003 Jun;**13**(6):1224-34. PubMed PMID: 12764636.

81. Couderc B, Dujols JP, Mokhtari F, Norkowski JL, Slawinski JC, Schlaifer D. The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2000 Jul;**35**(1):33-48. PubMed PMID: 10863150.

82. Blankenberg FG. Molecular Imaging in Hematology. In Hoffman R, Benz EJ (Eds). *Hematology Basic Principles and Practice*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2004:p1034.

83. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008 Jan 15;**111**(2):504-16. PubMed PMID: 17916746.

84. Ooi GC, Chim CS, Lie AK, Tsang KW. Computed tomography features of primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical radiology*. 1999 Jul;**54**(7):438-43. PubMed PMID: 10437694.

85. Gossios K, Katsimbri P, Tsianos E. CT features of gastric lymphoma. *European radiology*. 2000;**10**(3):425-30. PubMed PMID: 10756989.

86. Rankin SC. Assessment of response to therapy using conventional imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003 Jun;**30 Suppl 1**:S56-64. PubMed PMID: 12664137.

87. Even-Sapir E, Israel O. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003 Jun;**30 Suppl 1**:S65-81. PubMed PMID: 12644887.

88. Waxman AD, Eller D, Ashook G, Ramanna L, Brachman M, Heifetz L, et al. Comparison of gallium-67-citrate and thallium-201 scintigraphy in peripheral and intrathoracic lymphoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1996 Jan;**37**(1):46-50. PubMed PMID: 8544000.

89. Cabanillas F, Zornoza J, Haynie TP, Rodriguez V. Comparison of lymphangiograms and gallium scans in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer*. 1977 Jan;**39**(1):85-8. PubMed PMID: 318918.

90. Setoain FJ, Pons F, Herranz R, Vidal-Sicart S, Lomena F, Ayuso C, et al. ⁶⁷Ga scintigraphy for the evaluation of recurrences and residual masses in patients with lymphoma. *Nuclear medicine communications*. 1997 May;**18**(5):405-11. PubMed PMID: 9194081.

91. Front D, Israel O. The role of Ga-67 scintigraphy in evaluating the results of therapy of lymphoma patients. *Seminars in nuclear medicine*. 1995 Jan;**25**(1):60-71. PubMed PMID: 7716559.
92. Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD. The role of gallium-67 in the clinical evaluation of cancer. *Seminars in nuclear medicine*. 1984 Oct;**14**(4):296-323. PubMed PMID: 6093265.
93. Israel O, Front D, Lam M, Ben-Haim S, Kleinhaus U, Ben-Shachar M, et al. Gallium 67 imaging in monitoring lymphoma response to treatment. *Cancer*. 1988 Jun 15;**61**(12):2439-43. PubMed PMID: 3365666.
94. Fahey FH. Positron emission tomography instrumentation. *Radiologic clinics of North America*. 2001 Sep;**39**(5):919-29. PubMed PMID: 11587061.
95. Knesaurek K. New developments in PET instrumentation: quo vadis PET? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001 Dec;**42**(12):1831-2. PubMed PMID: 11752081.
96. Sönmezoğlu K. Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni. 2001; 1(1):5-8.
97. Ell PJ, von Schulthess GK. PET/CT: a new road map. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002 Jun;**29**(6):719-20. PubMed PMID: 12029543.
98. Bailey DL. Transmission scanning in emission tomography. *European journal of nuclear medicine*. 1998 Jul;**25**(7):774-87. PubMed PMID: 9662601.
99. la Fougere C, Hundt W, Brockel N, Pfluger T, Haug A, Scher B, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006 Dec;**33**(12):1417-25. PubMed PMID: 16858568.
100. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, et al. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2004 Nov-Dec;**6**(6):411-6. PubMed PMID: 15564152.
101. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2004 Mar;**31**(3):325-9. PubMed PMID: 14647988.
102. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007 Feb 10;**25**(5):571-8. PubMed PMID: 17242397.
103. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998 Feb;**16**(2):603-9. PubMed PMID: 9469348.
104. Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism of Tumors in the Body. *The Journal of general physiology*. 1927 Mar 7;**8**(6):519-30. PubMed PMID: 19872213. Pubmed Central PMCID: 2140820.

105. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001 Jan;**42**(1):9-16. PubMed PMID: 11197987.
106. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1978 Oct;**19**(10):1154-61. PubMed PMID: 214528.
107. Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1999 Apr;**40**(4):556-65. PubMed PMID: 10210213.
108. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007 Jun;**48**(6):932-45. PubMed PMID: 17504879.
109. Mikhaeel NG. Interim fluorodeoxyglucose positron emission tomography for early response assessment in diffuse large B cell lymphoma: where are we now? *Leukemia & lymphoma*. 2009 Dec;**50**(12):1931-6. PubMed PMID: 20001245.
110. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer*. 1997 Dec 15;**80**(12 Suppl):2505-9. PubMed PMID: 9406703.
111. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Heinze M, Brandau W, Bockisch A. Segmentation of PET volumes by iterative image thresholding. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007 Jan;**48**(1):108-14. PubMed PMID: 17204706.
112. Torigian DA, Lopez RF, Alapati S, Bodapati G, Hofheinz F, van den Hoff J, et al. Feasibility and performance of novel software to quantify metabolically active volumes and 3D partial volume corrected SUV and metabolic volumetric products of spinal bone marrow metastases on 18F-FDG-PET/CT. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2011 Jan-Apr;**14**(1):8-14. PubMed PMID: 21512658.
113. Guillem JG, Moore HG, Akhurst T, Klimstra DS, Ruo L, Mazumdar M, et al. Sequential preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assessment of response to preoperative chemoradiation: a means for determining longterm outcomes of rectal cancer. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004 Jul;**199**(1):1-7. PubMed PMID: 15217621.
114. Bural GG, Torigian DA, Chamroonrat W, Alkhaldeh K, Houseni M, El-Haddad G, et al. Quantitative assessment of the atherosclerotic burden of the aorta by combined FDG-PET and CT image analysis: a new concept. *Nuclear medicine and biology*. 2006 Nov;**33**(8):1037-43. PubMed PMID: 17127178.
115. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, Boucek JA, Nowak AK, Phillips M, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007 Sep;**48**(9):1449-58. PubMed PMID: 17704250.

116. Benz MR, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Chen HJ, Dry S, Phelps ME, et al. Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcomas. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008 Oct;**49**(10):1579-84. PubMed PMID: 18794268.
117. Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1987 Mar;**28**(3):288-92. PubMed PMID: 3469332.
118. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*. 2004 Sep;**232**(3):823-9. PubMed PMID: 15273335.
119. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta oncologica*. 1999;**38**(6):799-804. PubMed PMID: 10522771.
120. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *European journal of nuclear medicine*. 1998 Jul;**25**(7):721-8. PubMed PMID: 9662594.
121. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1997 Dec 15;**80**(12):2311-20. PubMed PMID: 9404709.
122. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*. 1998 Feb;**206**(2):475-81. PubMed PMID: 9457202.
123. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010 Jan;**51**(1):25-30. PubMed PMID: 20009002.
124. Okada M, Sato N, Ishii K, Matsumura K, Hosono M, Murakami T. FDG PET/CT versus CT, MR imaging, and 67Ga scintigraphy in the posttherapy evaluation of malignant lymphoma. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2010 Jul-Aug;**30**(4):939-57. PubMed PMID: 20631361.
125. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005 Jun;**46**(6):958-63. PubMed PMID: 15937306.
126. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999 Apr;**17**(4):1244. PubMed PMID: 10561185.
127. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology :*

official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007 Feb 10;**25**(5):579-86. PubMed PMID: 17242396.

128. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Jul 20;**23**(21):4652-61. PubMed PMID: 15837965.

129. Schoder H, Noy A, Gonen M, Weng L, Green D, Erdi YE, et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Jul 20;**23**(21):4643-51. PubMed PMID: 15837966.

130. Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Moreau P, Champion L, Dupas B, Le Gouill S. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica*. 2008 Mar;**93**(3):471-2. PubMed PMID: 18310543.

131. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology*. 2002 Nov;**225**(2):575-81. PubMed PMID: 12409597.

132. Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988 Jun;**6**(6):931-3. PubMed PMID: 3373263.

133. Thomas F, Cosset JM, Cherel P, Renaudy N, Carde P, Piekarski JD. Thoracic CT-scanning follow-up of residual mediastinal masses after treatment of Hodgkin's disease. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1988 Feb;**11**(2):119-22. PubMed PMID: 3353516.

134. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2000 Jun;**85**(6):613-8. PubMed PMID: 10870118.

135. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2002 Aug;**43**(8):1018-27. PubMed PMID: 12163626.

136. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood*. 2012 Dec 13;**120**(25):4913-20. PubMed PMID: 22932799.

137. Gallamini A, O'Doherty M. Report of satellite workshop on interim-PET in Hodgkin lymphoma: 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, 23 October 2010. *Leukemia & lymphoma*. 2011 Apr;**52**(4):583-6. PubMed PMID: 21438829.

138. Biggi A, Barrington S, Hutchings M, et al. Analysis of the Deauville criteria for the assessment of interim PET in advanced stage Hodgkin Lymphoma patients enrolled in the IVS study: II. Reliability of score and concordance among reviewers. *J Nucl Med*. 2012;**53**(1)154.

139. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2013 May;**54**(5):683-90. PubMed PMID: 23516309.
140. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007 Oct;**48**(10):1626-32. PubMed PMID: 17873129.
141. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2002 Jul;**43**(7):871-5. PubMed PMID: 12097455.
142. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Machtay M, Farber LA, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *European journal of nuclear medicine*. 1999 Oct;**26**(10):1345-8. PubMed PMID: 10541835.
143. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Doi R, et al. Delayed (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer*. 2000 Dec 15;**89**(12):2547-54. PubMed PMID: 11135214.
144. Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S, Alavi A. Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005 Nov;**46**(11):1819-24. PubMed PMID: 16269595.
145. Kubota K, Itoh M, Ozaki K, Ono S, Tashiro M, Yamaguchi K, et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *European journal of nuclear medicine*. 2001 Jun;**28**(6):696-703. PubMed PMID: 11440029.
146. Shinya T, Fujii S, Asakura S, Taniguchi T, Yoshio K, Alafate A, et al. Dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation in patients with malignant lymphoma. *Annals of nuclear medicine*. 2012 Oct;**26**(8):616-21. PubMed PMID: 22692457.
147. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Nake K, Hinterthaler B, Biersack HJ, Ezziddin S. Dual-time F-18 FDG-PET/CT imaging for diagnosis of occult non-Hodgkin lymphoma in a patient with esophageal cancer. *Clinical nuclear medicine*. 2009 Mar;**34**(3):168-70. PubMed PMID: 19352282.
148. Jeanguillaume C, Metrard G, Rakotonirina H, Morel O, Berthelot C, Blaire T, et al. Delayed [(18)F]FDG PET imaging of central nervous system lymphoma: is PET better than MRI? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006 Nov;**33**(11):1370-1. PubMed PMID: 16850335.
149. Dirisamer A, Halpern BS, Schima W, Heinisch M, Wolf F, Beheshti M, et al. Dual-time-point FDG-PET/CT for the detection of hepatic metastases. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2008 Nov-Dec;**10**(6):335-40. PubMed PMID: 18709509.
150. Satoh Y, Nambu A, Onishi H, Sawada E, Tominaga L, Kuriyama K, et al. Value of dual time point F-18 FDG-PET/CT imaging for the evaluation of prognosis

- and risk factors for recurrence in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *European journal of radiology*. 2012 Nov;**81**(11):3530-4. PubMed PMID: 22178287.
151. Nakayama M, Okizaki A, Ishitoya S, Sakaguchi M, Sato J, Aburano T. Dual-time-point F-18 FDG PET/CT imaging for differentiating the lymph nodes between malignant lymphoma and benign lesions. *Annals of nuclear medicine*. 2013 Feb;**27**(2):163-9. PubMed PMID: 23188388. Pubmed Central PMCID: 3575551.
152. Vesselle H, Turcotte E, Wiens L, Haynor D. Application of a neural network to improve nodal staging accuracy with 18F-FDG PET in non-small cell lung cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003 Dec;**44**(12):1918-26. PubMed PMID: 14660717.
153. Yu J, Li X, Xing L, Mu D, Fu Z, Sun X, et al. Comparison of tumor volumes as determined by pathologic examination and FDG-PET/CT images of non-small-cell lung cancer: a pilot study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009 Dec 1;**75**(5):1468-74. PubMed PMID: 19464822.
154. Dibble EH, Alvarez AC, Truong MT, Mercier G, Cook EF, Subramaniam RM. 18F-FDG metabolic tumor volume and total glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: adding value to clinical staging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012 May;**53**(5):709-15. PubMed PMID: 22492732.
155. Chen HH, Chiu NT, Su WC, Guo HR, Lee BF. Prognostic value of whole-body total lesion glycolysis at pretreatment FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2012 Aug;**264**(2):559-66. PubMed PMID: 22692034.
156. Chung HW, Lee KY, Kim HJ, Kim WS, So Y. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013 Nov 6. PubMed PMID: 24194352.
157. Choi ES, Ha SG, Kim HS, Ha JH, Paeng JC, Han I. Total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT is a reliable predictor of prognosis in soft-tissue sarcoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013 Dec;**40**(12):1836-42. PubMed PMID: 23880967.
158. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012 Jun;**19**(6):1966-72. PubMed PMID: 22124757.
159. Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF, Hochberg EP, Palmer EL, Mahmood U. Baseline total lesion glycolysis measured with (18)F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;**3**(3):272-81. PubMed PMID: 23638338. Pubmed Central PMCID: 3627523.
160. Kiyohara S, Nagamachi S, Wakamatsu H, Nishii R, Fujita S, Futami S, et al. [Usefulness of metabolic volume and total lesion glycolysis for predicting therapeutic response in cancer therapy by 18F-FDG PET/CT]. *Kaku igaku The Japanese journal of nuclear medicine*. 2010 Nov;**47**(4):453-61. PubMed PMID: 21404568.
161. Zaizen Y, Azuma K, Kurata S, Sadashima E, Hattori S, Sasada T, et al. Prognostic significance of total lesion glycolysis in patients with advanced non-small

cell lung cancer receiving chemotherapy. *European journal of radiology*. 2012 Dec;**81**(12):4179-84. PubMed PMID: 22884163.

162. Kim CY, Hong CM, Kim DH, Son SH, Jeong SY, Lee SW, et al. Prognostic value of whole-body metabolic tumour volume and total lesion glycolysis measured on (1)(8)F-FDG PET/CT in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013 Sep;**40**(9):1321-9. PubMed PMID: 23674211.

163. Kim TM, Paeng JC, Chun IK, Keam B, Jeon YK, Lee SH, et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer*. 2013 Mar 15;**119**(6):1195-202. PubMed PMID: 23212736.

164. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005 Sep;**16**(9):1514-23. PubMed PMID: 15980161.

165. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2002 Sep;**13**(9):1356-63. PubMed PMID: 12196360.

166. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006 Jan 1;**107**(1):52-9. PubMed PMID: 16150944.

167. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2006 Apr;**91**(4):475-81. PubMed PMID: 16585014.

168. Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, Oriuchi N, Matsushima T, Yokohama A, et al. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer*. 2007 Aug 1;**110**(3):652-9. PubMed PMID: 17582800.

169. Kwee T, Saboury B, Salavati A, Alavi A, Al-Sugair A, Significant difference in dual time point PET findings: Hodgkin disease vs. non-Hodgkin lymphoma, *J Nucl Med*. 2013; 54 (Supplement 2): Abstract no:1562.

170. Song MK, Chung JS, Shin HJ, Lee SM, Lee SE, Lee HS, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Annals of hematology*. 2012 May;**91**(5):697-703. PubMed PMID: 22071570. Pubmed Central PMCID: 3319905.

171. Song MK, Chung JS, Shin HJ, Moon JH, Lee JO, Lee HS, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume on PET / CT in primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma. *Cancer science*. 2012 Mar;**103**(3):477-82. PubMed PMID: 22126515.

172. Su MG, Fan QP, Tian Y, Li FL, Yang XC, Li L, et al. [Differentiation of malignant and benign superficial lymph nodes by dual time point 18F-FDG PET]. *Sichuan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Sichuan University Medical science edition*. 2009 May;**40**(3):517-20. PubMed PMID: 19627018.
173. Abgral R, Le Roux PY, Rousset J, Querellou S, Valette G, Nowak E, et al. Prognostic value of dual-time-point 18F-FDG PET-CT imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nuclear medicine communications*. 2013 Jun;**34**(6):551-6. PubMed PMID: 23587836.
174. Umeda Y, Demura Y, Morikawa M, Ameshima S, Tsuchida T, Fujibayashi Y, et al. Prognostic value of dual-time-point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respirology*. 2011 May;**16**(4):713-20. PubMed PMID: 21382131.
175. Strobel K, Schaefer NG, Renner C, Veit-Haibach P, Husarik D, Koma AY, et al. Cost-effective therapy remission assessment in lymphoma patients using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography: is an end of treatment exam necessary in all patients? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007 Apr;**18**(4):658-64. PubMed PMID: 17308330.