

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**FLUORİNE-18 FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE İLE
POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİNİN (FDG-PET)
HODGKİN VE NON-HODGKİN LENFOMALARDA
KULLANIMI VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DR. BANU ÖZTÜRK

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUSTAFA BENEKLİ**

**ANKARA
TEMMUZ 2009**

TEŞEKKÜR

Çalışmalarında medikal onkoloji biliminin birliktelik içinde yürütüleceği düşüncesini bana aşıl原因 ve yardım ve desteği geçenleri burada bir kez daha anmak istiyorum.

Bu üç yıl zarfında her zaman ve her konuda bana destek olan, tezimin oluşmasında büyük yardımları olan sevgili hocam Doç. Dr. Mustafa Benekli'ye,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji BD'da yaptığım yan dal uzmanlık eğitimim boyunca, sabırla ve ilgiyle bizlere yol gösteren, bilimsel eğitimimizin temelini atan, hem klinik hem bilimsel anlamda hep arkamızda olan, bilgi ve deneyimleriyle eğitimimiz esnasında bizlere ışık tutan değerli hocalarım; başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Süleyman Büyükberber olmak üzere, Prof. Dr. Deniz Yamaç, Prof. Dr. Aytuğ Üner, Prof. Dr. Nazan Günel'e,

Bilimsel yayınlarımın oluşmasında büyük katkısı olan sevgili hocam Doç. Dr. Uğur Coşkun'a,

Tez çalışmamda bana büyük yardımı olan, iş yoğunluğunun arasında yüzlerde PET-BT görüntüsünü tek tek sabırla yorumlayan, Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nın değerli uzmanı Dr. Ümit Özgür Akdemir'e ve onun şahsında tüm Nükleer Tıp AD'na,

Omuz omuza çalıştığımız, iyi kötü günlerimde hep yanımda olan tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Yan dal uzmanlığının bana kazandırdığı en önemli değerlerden olan sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Emel (Yaman) Sezer'e,

Birlikte çalıştığımız tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeline, hastalarımıza,

Beni bugünlere getiren, üç yılın tüm yükünü benimle birlikte taşıyan, tezimde ve tüm çalışmalarımda bana destek olan, fedakâr babam ve anneme, ağabeyime,

Bu camiaya katılmamı sağlayan Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi yönetimine sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. NON-HODGKİN LENFOMA	3
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ.....	3
2.1.2. BİYOLOJİ.....	4
2.1.3. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA	7
2.1.4. TANI.....	10
2.1.5. EVRELEME VE PROGNOZ.....	13
2.1.6. TEDAVİ	17
2.1.6.1. Folliküler lenfoma	17
2.1.6.2. MALT lenfoma.....	19
2.1.6.3. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	20
2.1.6.4. Mantle hücreli lenfoma	21
2.1.6.5. Periferal T hücreli lenfomalar	22
2.1.6.6. Lenfoblastik Lenfoma.....	23
2.2. HODGKİN LENFOMA (HL)	24
2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ	24
2.2.2. KLİNİK ve PATOLOJİK ÖZELLİKLER	24

2.2.3. EVRELEME	26
2.2.4. PROGNOZ.....	27
2.2.5. TEDAVİ.....	28
2.2.5.1. Evre I-II hastalık	28
2.2.5.1.a. Evre I-II iyi prognostik grup.....	29
2.2.5.1.b. Evre I-II kötü prognostik grup.....	29
2.2.5.2. Evre III-IV hastalık	29
2.2.5.3. Lenfosit predominant HL.....	30
2.3. LENFOMADA PET-BT KULLANIMI	30
2.3.1. GİRİŞ.....	30
2.3.1.1. Yanlış pozitif ve yanlış negatif PET-BT sonuçları	36
2.3.2. BAŞLANGIÇ EVRELEMEDE PET-BT	37
2.3.3. TEDAVİ CEVABINI DEĞERLENDİRMEDE PET-BT.....	41
2.3.3.1. Erken tedavi cevabını değerlendirmede PET-BT	41
2.3.3.2. Tedavi bitiminde yanıt değerlendirmede PET-BT ...	46
2.3.3.2.a. Primer kemoterapi sonrası PET-BT	46
2.3.3.2.b. Kurtarma tedavi yanıtını değerlendirmede PET-BT	49
2.3.3.2.c. Radioimmünoterapi yanıtını değerlendirmede PET-BT	49
2.3.3.2.d. Radyoterapi yanıtını değerlendirmede PET-BT.....	50

2.3.4. HASTA TAKİBİNE PET-BT	50
2.3.5. SONUÇ	51
3. HASTALAR VE YÖNTEM	52
3.1. Hastalar.....	52
3.2. Evreleme.....	52
3.3. Tedavi.....	53
3.4. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi	53
3.5. PET-BT	54
3.6. İstatistiksel Analiz	55
4. SONUÇLAR.....	57
4.1. Hasta özellikleri.....	57
4.2. Gruplara göre PET-BT sonuçları	59
4.2.1. Tüm hastalara ait PET –BT sonuçları.....	59
4.2.2. HL’lı hastaların PET-BT sonuçları.....	63
4.2.3. NHL’lı hastaların PET-BT sonuçları	67
4.2.4. DBBHL’lı hastaların PET-BT sonuçları.....	79
4.3. Sağkalım Analizleri	82
4.4. Çoklu Değişkenli Analiz Sonuçları	94
5. TARTIŞMA.....	97
6. SONUÇ	110
7. KAYNAKLAR.....	112
ÖZET	131
SUMMARY.....	133

KISALTMALAR

NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
HL	: Hodgkin Lenfoma
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
MCL	: Mantle hücreli lenfoma
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
FL	: Folliküler lenfoma
MZL	: Marginal zon lenfoma
GIS	: Gastrointestinal trakt
CNS	: Santral sinir sistemi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
18F-FDG-PET	: Fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET
IPI	: International Prognostic Index
AA	: Age Adjusted
FLIPI	: Folliküler lenfoma International Prognostic Index
PS	: Performans statusu
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
R	: Rituksimab
CVP	: Siklofosfamid, vincristin, prednizon
CHOP	: Siklofosfamid, doxorubicin, vincristin, prednizon
MALT	: Mucoza ilişkili lenfoid doku
HP	: Helikobakter pilori
CR	: Tam yanıt
CRu	: Doğrulanmamış CR
PR	: Parsiyel Yanıt
SD	: Stabil hastalık
PD	: Progresif hastalık
OS	: Toplam sağkalım

PFS	: Progresyonsuz sağkalım
DFS	: Hastaliksız sağkalım
FFS	: Tedavi başarısızlığı olmayan sağkalım
EFS	: Olaysız sağkalım
YDT/OKİT	: Yüksek doz tedavi/otolog kök hücre nakli
IWG	: International Workshop Group
IWC	: International Workshop Criteria
PTCL	: Periferel T hücreli lenfomalar
PTCL-NOS	: Periferel T hücreli lenfomalar predominatly sınıflandırılmayan
AILT	: Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma
ALCL	: Anaplastik large cell lenfoma
ALK-1	: Anaplastik lenfoma kinaz
Hyper-CVAD	: Siklofosfamid, vincristin, doxorubisin, dexametazon ile alterne metotreksat ve cytarabin
DHAP	: Dexametazon, Cisplatin, Cytarabine
ICE	: İfosfamid, Carboplatin, Etoposid
MINE	: Mesna, ifosfomid, mitoksantron, etoposid
ESHAP	: Etoposid, metil prednizon, cytarabin, cisplatin
EPOCH	: etoposid, prednizon, vincristin, siklofosfamid, doxorubisin
RS	: Reed-Stenberg
NS	: Nodüler sklerozan
MS	: Mikst sellüler
LZ	: Lenfositten zengin
LF	: Lenfositten fakir
LPHL	: Lenfosit predominant HL
L&H	: Lenfositik ve histiyositik hücreler
ABVD	: Doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin
IFRT	: Tutulu alan radyoterapisi
COPP-ABV	: siklofosfamid, vinkritin, prokarbazin, prenizon ve ABV
BEACOPP	: bleomycin, etoposid, doxorubicin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
ROI	: Region of interest
SUV	: Standardized uptake value

1. GİRİŞ

Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfomalar (HL ve NHL) değişik klinik özellikleri olan klonal lenfoproliferatif hastalıklardır. Lenfomalar malignitelerin %8'ini oluşturur (1). Onkolojinin kür şansı olan malignitelerinden olan lenfomalı hastaların prognozu, hastalığın evresine, derecesine ve tedaviye yanıtına göre değişmektedir (2,3). Bilgisayarlı tomografi (BT) lenfoma evreleme ve takibinde kullanılan en önemli görüntüleme yöntemidir (4). Ancak kolay ulaşılabilir, güvenilir ve geniş vaka serilerinde etkinliği ispatlanmış olmasına rağmen çeşitli sınırlamaları vardır. 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. Lenfomada tedaviye yanıtın izlenmesi ve relapsların erken saptanmasının prognostik önemi vardır. Tedavi sonrası rezidüel kitlelerin fibrotik doku mu, aktif hastalık mı içerdiğini saptamada BT ve/veya MR gibi konvansiyonel yöntemler yetersiz kalabilir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) lezyonlardaki metabolik aktiviteyi de gösterir. Fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET (18F-FDG-PET) tedavi başlangıcı ve tedavi sonrasında evrelendirmede kullanılan güncel bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Yapılan çalışmalarda tedavi öncesinde ve sonrasında FDG tutulumu tedaviye yanıtın ve prognozun belirlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir (5). Tedavinin 1-2 siklusu sonrası PET negatifleşen hastaların yaşam süresi daha uzun ve relaps oranı düşük olup PET pozitifliği kötü prognozla

ilişkilidir. PET sonucuna göre hastayı daha agresif tedavi modalitelerine yönlendirmek mümkün olabilir.

Bununla birlikte daha geç relaplara yol açan minimal rezidüel hatalığı PET-BT ile tamamen ekarte etmek mümkün değildir. Ayrıca bazı durumlarda PET-BT'nin yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlara yol açtığı da unutulmamalıdır.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı tarafından izlenen, HL ve NHL'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrası PET-BT ile evrelendirilmesi, ve tedavi sonrası PET-BT bulgularının lenfoma prognozu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı tarafından izlenen, HL ve NHL hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yaşları 18-80 arası olan, biyopsi veya cerrahi sonucu histopatolojik olarak lenfoma tanısı konulan hastalardan tedavi öncesi PET-BT ile başlangıç evrelemesi yapılmış ve tedavi sonrası PET-BT ile karşılaştırılmıştır. Hastaların PET-BT sonuçları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda aynı deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından incelenmiştir. PET-BT sonuçları ve tedavi ile 18F-FDG tutulumundaki değişikliklerin hastalıksız ve toplam sağkalım üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NON-HODGKİN LENFOMA

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ

Son 20 yılda NHL insidansı dünya çapında yıllık %3-5 oranında artmaktadır. ABD’de yıllık 55000-60000 yeni vaka tespit edilmektedir (1). Birleşik Krallıkta tüm kanserlerin %2-4, kanserden ölümlerin %2-6’sını oluşturmaktadır (2). Prevelans yaşla artar ve erkeklerde kadınlardan %50 daha fazla görülür. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa’da prevelans en yüksek, Asya ve Doğu Avrupa’da en düşüktür. Çoğunlukla nedeni bilinmemektedir.

Etyolojide kronik inflamatuvar hastalıklar (Sjögren sendromu, Çölyak hastalığı, romatoid artrit), kronik enfeksiyonlar (mukoza-ilişkili lenfoid doku lenfomalar-[MALT] -lenfomalar ile helicobakter pilori ilişkisi gibi) gösterilmiştir (3, 6). Human T Lenfotropik virus 1 ile ilişkili erişkin T hücreli lösemi-lenfoma, Epstein-Barr virus ilişkili Burkitt lenfoma, Human Herpes Virus 8 (HHV8) ilişkili primer efüzyon lenfomaları, Chlamydia psittaci ile ilişkili oküler adneksiyel lenfomalar enfeksiyonlarla ilişkisi gösterilen diğer lenfoma tipleridir (6, 7). Hepatit C enfeksiyonu ile splenik ve büyük hücreli lenfoma ilişkisine dair bulgular vardır (8).

NHL etyolojisinde tanımlanmış en açık faktör immünsupresyon olup, 50-100 kat kadar lenfoma riskini artırır (2). Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan immün supresif ilaçlar, immün supresyonun süresi ve

ilaçların dozajı ile ilişkili olarak NHL riski artar (9). Ayrıca human immunodeficiency virus (HIV) infeksiyonları genel popülasyona göre belirgin olarak NHL riskini artırır (10).

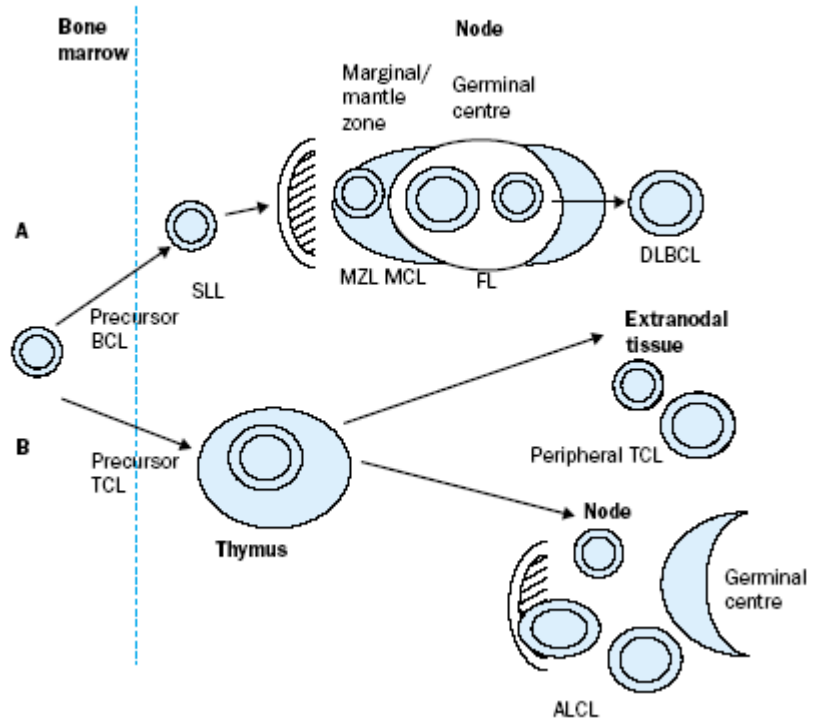
2.1.2. BİYOLOJİ

Lenfoid maligniteler değişik farklılaşma aşamalarındaki B-lenfositlerden kaynaklanır (Şekil 1). İki tip lenfoid doku vardır: santral (kemik iliği ve timus) ve periferik (kan, dalak, lenf nodu, mukoza ilişkili). Santral lenfoid dokuda hücreler gelişir ve farklılaşır, daha sonra periferik lenfoid dokular ve dolaşıma salınır.

Çoğu yaygın insan kanserleri gibi, NHL'lardaki genetik lezyonlar protoonkogenlerin aktivasyonu ve tümör supresor genlerin dağılımını kapsar. Epitelyal tümör hücrelerinin aksine lenfoma hücrelerinde genom genellikle stabildir.

Kromozomal translokasyonlar asıl protoonkogen aktivasyon mekanizmalarıdır. Bu translokasyonlar spesifik bir NHL tipinin rekürrensi ile karakterizedir. Bu hastalıktaki şimdiye kadar klonlanmış tüm kromozomal translokasyonlar, bir veya iki kromozomal rekombinasyon bölgeleri yakınındaki bir protoonkogen harita varlığı gibi ortak bir özelliği paylaşırlar. Bu translokasyonlar protoonkogenin eş kromozomdan regülatör heterelog sekanslarına yan yana olma eğilimindedirler. Bu sekanslar, lenfoma diferansiyasyon evrelerine tekabül eden normal hücrelerdeki uzamış konsantrasyonlarda eksprese olan antijen reseptör ya da diğer bölgelerden kaynaklanır (Tablo1).

Translokasyon sonucu proto-onkogenin ekspresyonu bozulur. 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 (11, 12).



Şekil 1. Non-Hodgkin lenfomaların hücresel orijini. A: B hücreli. B: T hücreli.

ALBCL: Anaplastik büyük hücreli. BCL: B hücreli lenfoma FL: Folliküler lenfoma. MCL: Mantle hücreli lenfoma. MZL: Marginal zon lenfoma. SLL: Küçük lenfositik lenfoma. TCL: T hücreli lenfoma.

Tablo1. 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	Tanskripsiyonel 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

2.1.3. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

NHL için pek çok sınıflandırma olup çoğunun yorumu zor ve kullanışsızdır. NHL için kaynaklandığı hücre tipinin tespiti tedavi yaklaşımında önemlidir. 1993 yılında International Lymphoma Study group lenfoid neoplazmların Avrupa-Amerika klasifikasyonunun (REAL klasifikasyonu) revize etmişlerdir. Lenfomalar morfolojik görünümlerine dayanarak immün fenotip ve genetik özellikleri desteğiyle sınıflandırılmışlardır. 2001 yılında bu sınıflandırma WHO tarafından güncellenmiştir (Tablo 2). WHO klasifikasyonu sitolojik, immünofenotipik, genetik ve klinik özelliklere dayanmaktadır. En sık lenfoma tipi diffüz büyük B hücreli Lenfoma (DBBHL) olup (%33), bunu B hücreli folliküler lenfoma izlemektedir (%22), küçük lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lösemi (%6), mantle hücreli lenfoma (%6), periferel T hücreli lenfoma (%6), marginal zon B hücreli lenfoma, MALT lenfoma (%5) izlemektedir.

NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) guideline'ı en yaygın lenfoma alt tipleri için geliştirilmiştir:

B Hücreli lenfomalar:

İndolent (yavaş seyirli lenfomalar):

- Kronik lenfositik lösemi (KLL)/küçük lenfositik lenfoma (SLL)
- Folliküler lenfoma (FL)
- Marginal zon lenfoma (MZL)

Splenik MZL

Nodal MZL

MALT lenfoma

Agresif lenfomalar:

- Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)
- Mantle hücreli lenfoma (MCL)

Çok agresif lenfomalar:

- Burkitt's lenfoma
- Lenfoblastik lenfoma
- AIDS-related-B hücreli lenfoma

T hücreli lenfomalar:

- Periferik T hücreli lenfomalar (PTCL)
- Mycozis fungoides/Sezary sendromu

Kromozomal translokasyonlar ve moleküler yeniden düzenlemeler tanı ve patogeneizde önemlidir. İmmün fenotipik analiz çeşitli NHL subtiplerini ayırt etme ve bu tiplere göre tedavi seçiminde önemlidir. Bu analiz için flow sitometri ve immün histokimyasal inceleme önemli diagnostik araçlardır. Bazı NHL tiplerinde sık görülen spesifik translokasyonların saptanması için moleküler genetik çalışmalar gerekli olabilir. NHL ile ilişkili en iyi bilinen translokasyon t (14;18) (q32;q21) olup folliküler lenfomaların %85'inde, DBBHL'ların %28'inde bulunur (13,14,15). Bu translokasyon kromozom 18'deki bcl-2 geninin kromozom 14'de lokalize ağır zincir bölgesine eklenmesine böylece apoptozise karşı sellüler rezistansa yol açar. Mantle hücreli lenfoma (MCL) ile ilişkili t(11;14)(q13;q32) translokasyonu hücre proliferasyonuna yol açan bcl-1 over ekspresyonu ile

sonuçlanır. Kromozomal translokasyon t(11;14), MCL'lı hastalarda bulunur ve hücre siklus proteini olan cyclin D1 disregüle 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 (16).

Tablo 2. Non-Hodgkin lenfomaların REAL/WHO sınıflaması ve sıklıkları*

NHL tipi	Sıklık (%)**
Prekürsör B Hücreli neoplazmlar	
Prekürsör B lenfoblastik lösemi/lenfoma (prekürsör 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 (villöz lenfositli splenik lenfoma)	
Hairy cell lösemi	
Plazma hücreli myelom/plazmositom	
Ekstranodal marginal zon B lenfoma (MALT lenfoma)	8
Nodal marginal zon B lenfoma	2
Folliküler lenfoma	22
Mantle hücreli lenfoma	6
Diffüz Büyük B hücreli lenfoma	33
Burkitt's lenfoma/lösemi	2

T hücreli ve NK hücreli neoplazmlar	
Prekürsör T hücreli neoplazm	
Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma (prekürsör T hücreli akut lenfoblastik lösemi)	2
Blastoid NK hücreli lenfoma	
Matur (periferel) t hücreli neoplazmlar	8
T hücreli prolenfositik lösemi	
T hücreli large granüler lenfositik lösemi	
Agresif NK hücreli lösemi	
Adult T hücreli lösemi/lenfoma (HTLV1pozitif)	
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma (nazal tip)	
Enteropati tip T hücreli lenfoma	
Subcutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma	
Mycozis fungoides/sezary sendromu	
Primer kutanöz anaplastik large cell lenfoma	
Periferel T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflandırılmayan	
Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma	
Primer sistemik anaplastik large cell lenfoma	2

*: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vandiman JW (Eds): WHO classification of tumors of the haematopoietic and lymphoid tissues. IARC press: Lyon 2008.

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

2.1.4. TANI

Foliküler, marginal zon, lenfoplazmositik lenfoma gibi indolent lenfolamalar genellikle yavaş büyüyen, ağrısız periferik lenfadenopati ile prezente olurlar. Spontan regresyonlar olabilir, bu durum enfeksiyöz kaynaklı bir lenfadenopati izlenimi uyandırdığı için tanı gecikebilir. Lenfadenopatiler spinal kord, orbita, üreter gibi basıya neden olabilecek bir bölgede değilse geç fark edilebilir. Primer ektranodal yayılım ve sistemik semptomlar başlangıçta nadirdir, hastalık ilerlediğinde görülür. Sistemik B semptomları ateş, gece

terlemesi, kilo kaybı daha çok agresif ya da yaygın evrede görülür. Kemik iliği tutulumu indolent lenfomalarda siktir (%39), bazen sitopenilerle ilişkilidir. 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 nadir görülür.

DBBHL gibi agresif lenfomaların klinik prezentasyonu değişkendir. Hastalar çoğunlukla lenfadenopati, bazen de ektranodal tutulumla gelebilir. Hastalık hızla ilerlediği için tanı anında genel durumları daha kötü olabilir.

En sık ektranodal tutulum bölgeleri gastrointestinal trakt (GIS), kemik iliği, sinüsler, tiroid ve santral sinir sistemidir (CNS). B semptomları agresif NHL hastalarında daha sık görülür (1/3 oranında). Lenfoblastik lenfomalar vena kava superior sendromuna yol açan büyük anterior mediastinal kitle ile gelebilir. Amerika'da Burkitt lenfomalar karında kitle ile prezente olurken Afrikalı Burkitt lenfoma hastaları çene veya boyunda kitle ile başvurabilir.

Lenfoma hastalarını tarama ve yüksek riskli hastaları belirlemede etkili bir yöntem yoktur. Günümüzde hastalara lenfadenopati ve diğer semptomlarla tanı konulabilir. Gelişen görüntüleme yöntemlerine karşın biyopsi ile histopatolojik tanı şarttır. Eksizyonel diagnostik biyopsi önerilir. İntraabdominal retroperitoneal bölgeyi tutan hastalıkta ise laparoskopik biyopsi alınması gereklidir. İnce iğne aspirasyon biopsisi tanı koymak için önerilmez, ancak rekürrens durumunda yeterli olabilir.

Başlangıç değerlendirme medikal öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içeren biyokimyasal analiz, kemik iliği aspirasyon ve biopsisini içerir. Laktat dehidrogenaz düzeyleri (LDH) tümör hücre proliferasyonunun bir ölçüsü ve prognostik faktör olarak ölçülmelidir. B2 mikroglobulin tedaviye yanıt ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi gösterir, bazı merkezlerde rutin ölçümü yapılmaktadır (17). Evreleme ve prognostik amaçlarla yapılan diagnostik görüntüleme yöntemleri boyun, toraks, abdomen ve pelvik BT'ler kadar PET'i de kapsamaktadır.

18F-FDG-PET fonksiyonel metabolik aktiviteyi ölçer ve lenfomalı hastalar hakkında kantitatif bilgi verir. Evreleme ve takip esnasında tam bir değerlendirme sağlar (18). BT ile kombine kullanıldığında başlangıç evrelemeyi sağlar. Tedavi öncesi 18F-FDG-PET çalışması rezidüel kitlelerin değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın takibinde önemlidir. Özellikle DBBHL ve HL'da kemoterapiye erken yanıt ve rezidüel kitlelerin değerlendirilmesinde önemlidir. Kemoterapi esnasında ve sonrasında persistan PET anormallikleri daha sonraki relapsların habercisidir. Tedavi sonu normal PET iyi prognostiktir. Persistan PET anormallikleri tekrarlayan biopsiler gibi ileri tanısal işlemleri gerektirir. Bununla birlikte tedavi sonrası anormal PET bulguları olup da uzun yaşam süreleri olan hastalar da vardır (3).

Tüm lenfomalara unilateral ya da bilateral, aspirasyonla beraber ya da tek başına kemik iliği biopsisi yapılmalıdır. Radyoimmünoterapi ihtimali varsa bilateral biopsi önerilir. Kemik iliği tutulumu, yüksek LDH, çok sayıda

ekstranodal tutulumla seyreden DBBHL'lı hastalarda serebrospinal sıvı (BOS) incelemelidir. BOS incelemesi, diğer high-grade lenfomalar (lenfoblastik lenfoma, Burkitt lenfoma gibi) ve HIV-related lenfomalar, primer CNS lenfomaları, posttransplantasyon lenfoproliferatif hastalıklarda yapılmalıdır. Bilinen gastrointestinal lenfomalar, gizli GIS tutulumu fazla olan mantle hücreli lenfomalarda GIS incelenmelidir. Karşı testiste tutulum oranı yüksek olduğundan primer testiküler lenfomada karşı testisin ultrasonografik görüntülenmesi yapılmalıdır.

2.1.5. EVRELEME VE PROGNOZ

Lenfoma evresi Ann Arbor Staging Classification kullanılarak kategorize edilir (Tablo 3). 1971 yılında Ann Arbor konferansında HL'lı hastalar için belirlenen bu sistem tutulu alanların sayısı, ekstranodal tutulum, konstitüsyonel semptomlar (6 ayda vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı, enfeksiyonla ilişkisiz 38⁰C üstünde ateş, gece terlemesi) varlığı veya yokluğuna dayanır (19). Ann Arbor klasifikasyonunun esas kullanımı evre 1-2 hastalığı daha yaygın evre 3-4 hastalıktan ayırt etmektir. Ancak 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, high grade lenfomalarda bazen agresif

tedavilere rağmen sağkalım sadece haftalarla ölçülebilir. Histopatoloji dışında prognozu etkileyen tedaviye yön veren başka faktörler de vardır.

International Prognostic Index (IPI) sağkalımı bağımsız olarak belirleyen kolaylıkla saptanan klinik özelliklere dayanılarak agresif NHL'ları kategorize etmek için geliştirilmiştir (20). Bu model; hastanın yaş (>60 vs ≤60 yaş), Ann Arbor evre (III, IV vs I,II), LDH düzeyi (>1 vs ≤1x normal seviye), ektranodal tutulum sayısı (≥2 vs <2) ve performans status (ECOG 2-3 vs 0-1) içermektedir. IPI ve risk kategorileri aşağıda özetlenmiştir.

Uluslararası prognostik indeks (IPI: International Prognostic index):

Prognostik faktörler (tüm hastalar için):

- Yaş>60
- Evre III-IV
- Yüksek serum LDH
- Ektranodal tutulum sayısı≥2
- Performans statusu>2

Risk kategorileri:

- Düşük (0 veya 1)
- Düşük-orta (2)
- Yüksek-orta (3)
- Yüksek (4 veya 5)

60 yaş altı hastalar için daha farklı prognoz ve agresif tedavi yaklaşımı ihtiyacından dolayı Age Adjusted (AA) (yaşa göre ayarlanmış) IPI skoru kullanılır. AA IPI skorunda, artmış LDH düzeyi, Evre III-IV hastalık, ECOG PS 2-4 kötü prognostik faktörlerdir. IPI skoru indolent lenfoma, mantle hücreli lenfoma, kök hücre nakline giden refrakter büyük B-hücreli lenfoma, T hücreli lenfoma hastaları için prognozu belirlemede kullanılabilir (20-24). AA-IPI ve risk kategorileri aşağıda özetlenmiştir.

Yaşa göre ayarlanmış indeks (60 yaş ve üzeri hastalar için) (Age adjusted-AA IPI)

Prognostik Faktörler:

- Evre III-IV
- Ekstranodal tutulum sayısı \geq 2
- Performans statusu $>$ 2

Risk kategorileri:

- Düşük (0)
- Düşük-orta (1)
- Yüksek-orta (2)
- Yüksek (3)

IPI agresif lenfomalar için düzenlenmiş olduğu ve yüksek riskli indolent lenfomaları belirlemede zorluk nedeniyle folliküler lenfomalar için yeni bir prognostik model düzenlenmiştir. Folliküler Lenfoma International Prognostic

Index (FLIPI), hastanın yaş (>60 vs ≤60 yaş), Ann Arbor evre (III, IV vs I,II), hemoglobin düzeyi (≥12 vs<12 g/dL), tutulu nodal alanların sayısı (≥4 vs<4), serum LDH (>1 vs ≤1x normal seviye) düzeyini kapsar (25). Nodal alanlar, servikal, aksiler, inguinokrural, paraaortik ve/veya iliak, çölyak ve/veya mezenterik, diğer ansillar nodlardır (epitrokleal, popliteal alanlar gibi). FLIPI prognostik faktörler aşağıda özetlenmiştir:

Foliküler lenfoma uluslararası prognostik indeks (FLIPI)

Prognostik faktörler:

- Yaş>60
- Evre III-IV
- Hemoglobin<12 g/dL
- Tutulu nodal alan sayısı>4

Tablo 3. Ann Arbor evreleme sisteminin Costwold modifikasyonu*

Evre	Tanım
I	Tek lenf nodu bölgesinde tutulum
II	Diaframın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu
III	Diaframın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinde tutulum
IV	Bir ya da daha fazla ekstralatif organın ±lenf nodu tutulumu
X	Bulky hastalık>10 cm
E	Ekstranodal yayılım ya da tek izole ekstranodal organ hastalık
B	B semptomları (ateş, gece terlemesi, %10 ve üzerinde kilokayı)

*. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Canellos GP, Young RC, et al. Report of committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7:1630-6.

2.1.6. TEDAVİ

NHL genellikle radyoterapi, tek ajan ya da kombine kemoterapiler, immunoterapi veya radyoimmunokonjugat tedavi gibi tedavi modalitelerine iyi yanıt verir. Tedavi genellikle multidisiplinerdir. Lenfoma sistemik bir hastalıktır. Lokalize ya da perforasyon riski olan GIS lenfomalarda cerrahi tedavi gündeme gelebilir. Lenfomada tanısal eksizyonel biopsi için cerrahi uygulanabilir. Orşiektomi testiküler lenfomalarda başlangıç tedavilerindedir. Bununla birlikte kemoterapi özellikle DBBHL gibi agresif lenfomalarda en önemli tedavidir. Folliküler lenfoma gibi indolent lenfomalarda monoklonal antikor ve radyoimmunokonjugatlar güncel tedavi yaklaşımlarıdır.

2.1.6.1. Folliküler lenfoma:

Grade 1-2 folliküler lenfoma tedavisi başlangıç evreye göre değişir, grade 3 FL ise high grade lenfomalar gibi tedavi edilir. Standart tedavi bekle-gör yaklaşımından kombine kemoterapi, monoklonal antikor, radyoimmünokonjugat tedavilerine kadar değişen bir spektrumu içerir. Evre IA-IIA hastalık çoğunlukla tutulu alanlara radyoterapi (RT) ile tedavi edilir (26,27,28). Bu tedavi ile %40-50 grade 1 evre I-II hasta 10 yıllık relapssız sağkalıma ulaşabilir. Nüksler genelde RT sahasının dışında olur.

Evre II ve bulky hastalığı olan ya da evre III-IV hastalıkta tedavi; hastanın semptomatik olması, hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu, lenfomaya bağlı

sitopeni veya hastanın tedavi istemesi gibi etmenlerle verilir. Hastaya göre tedavi bireyselleştirilmelidir. Terapötik kararlar için GELF kriterleri rehber niteliği taşır:

Tablo 4. GELF kriterleri*.

Tutulu nodal alan sayısı ≥ 3 , her biri ≥ 3 cm
Herhangi bir nodal ya da ektranodal tümör kitlesi çapı ≥ 7 cm
B semptomları
Splenomegali
Plevral efüzyon veya peritoenal sıvı
Sitopeni (WBC $<1 \times 10^9/L$ ve/veya platelet $<100 \times 10^9/L$)
Lösemi (malign hücreler $>5 \times 10^9/L$)

*. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haioun C, et al. Doxorubicin containing regimen with or without interferon alpha 2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 trial. J Clin Oncol 1998;16:2332-8.

İleri evre hastalıkta tek ajan ya da kombinasyon kemoterapileri seçilebilir. Tek başına ya da kemoterapiyle kombine (özellikle CVP ve CHOP rejimlerine) olarak tedaviye rituksimab (kimerik murine anti CD20 antikor) eklenmesi yanıt oranı ve progresyosuz sağkalımı artırır (29, 30). Yaşlı ve güçsüz hastalarda rituksimab ile kombine tek alkilleyici ajan (siklofosfamid, klorambusil) önerilebilir. İleri evre hastalıkta, daha iyi durumda olan hastalarda birinci basamak tedavide rituksimab ve CVP (siklofosfamid, vincristin, prednizon) ya da CHOP (siklofosfamid, doxorubicin, vincristin, prednizon) bazen de fludarabin kombinasyonu önerilir. İnterlökin ve interferonların rituksimab ile kombinasyonu denenmiş ancak yanıt oranları tek başına rituksimab ile benzer bulunmuştur (31, 32, 33). I^{131} tositumomab ve Y^{90} ibritumomab tiuxetan, murin anti-CD20 antikorları ile β -emitting rayoizotoplardır, yanıt oranları tek başına rituksimabdan

yüksektir (34,35). Bendamustin diğer alkilleyicilerle çapraz direnci düşük olan bir alkilleyici ajandır, relaps refrakter FL'da rituksimab kombine ya da tek ajan olarak %80-90 yanıt oranı bildirilmiştir (36).

Hastaların yılda yaklaşık %2-3'ü DBBHL'ya transforme olur. Daha önce tedavi almamış hastalarda antrasiklin temelli KT'ler (RT ile veya rituksimab ile kombine) iyi sonuçlar verebilir. Daha önce ağır tedavi görmüş hastalarda prognoz daha kötüdür. Tutulu alana RT ve radyoimmünoterapiler gündeme gelebilir. Başlangıç tedaviye yanıt alınırsa allojeneik ya da otolog kök hücre nakli yapılabilir. R-CHOP veya CHOP sonrası nüks hastalara rituksimab idame tedavisinin uygulanabilir. Seçilmiş hastalarda yüksek doz tedavi ve kök hücre nakli düşünülebilir (37).

2.1.6.2. MALT lenfoma

MALT lenfomalar lokalize ve yavaş seyirlidir. Gastrik MALT lenfomalar Helikobakter pilori (HP) ile ilişki nedeniyle farklı tedavi edilirler. Mide en sık tutulan organdır, tiroid, tükrük bezi, meme, orbitayı da tutabilir. Gastrik MALT lenfomada HP eradikasyon tedavisi erken evrede regresyona yol açar ve ilk basamakta tercih edilebilir. Submukozanın ötesine geçen ve t(11;18) olan lezyonlar HP eradikasyonuna daha az yanıt verirler. HP ile enfekte olmayan ya da HP eradikasyonuna yanıt vermeyen hastalara mide loju ve lenfatiklere 30 Gy RT uygulanabilir (38). Bu tedavinin başarısız olduğu ya da kontraendike olduğu hastalara rituksimab veya KT hatta bazen cerrahi uygulanabilir. Diğer alanlarda

lokalize MALT lenfomalarda cerrahi ya da RT uzun süreli remisyon sağlayabilir. Yaygın evre MALT lenfomalar FL gibi tedavi edilir.

2.1.6.3. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Lokalize hastalıkta antrasiklin temelli bir KT rejimi ile kombine RT standart tedavidir. Yapılan çalışmalarda 3-8 siklus CHOP rejimlerine RT eklenmesinin yanıt oranı ve sağkalım üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (39,40). Başlangıç tedavi olarak R-CHOP ve tutulu alan RT önerilmektedir. Bulky hastalık varlığında en az 6 kür KT tercih edilmelidir.

İleri evrede daha agresif KT rejimlerinin CHOP rejimine üstünlüğü gösterilememiştir (41). Yaşlı hastalarda CHOP rejimine rituksimab eklenmesi sağkalımı uzatmış ve toksisite yönünden benzer bulunmuştur (42). Günümüzde R-CHOP DBBHL tedavisinde birinci basamakta standart hale gelmiştir.

Hastalar 3-4 kür KT sonrası RT almadan önce ara dönemde önceki pozitif çalışmalar veya PET ile değerlendirilir. PET-pozitif hastalıkta tedavi değişikliğine gitmeden önce rezidüel kitlelerden biopsi alınması önerilir. Ancak interim PET yanlış pozitif sonuçlar verebilir özellikle primer refrakter olduğu şüphesi olan olgularda uygulanmalıdır. Tedavi bitiminden 8 hafta sonra ise tedavi sonu PET incelemesi yapılabilir.

Ara değerlendirme sonra CR olan tüm hastalar ve PR olan evre III-IV hastalarda planlanan doz KT tamamlanmalıdır. PR olan evre I-II hastalıkta konsolidasyon YDT/OKİT ya da daha yüksek doz RT uygulanabilir. YDT/OKİT

relaps refrakter hastalıkta tedavi seçimidir. Kurtarma rejimlerinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir (43). Ancak ikinci basamak tedaviyle CR elde edilen hastalarda PR alınanlara göre sonuçlar daha iyidir (44). Rituksimabın kurtarma rejimlerine (ICE, DHAP, MINE, EPOCH) eklenmesi yanıt oranları ve sağkalımı artırır (45-47).

2.1.6.4. Mantle hücreli lenfoma (MCL)

MCL hastaları için prognoz kötüdür, median sağkalım yaklaşık 3 yıldır. Doksorubisin, vincristin ve deksametazon ile alterne cytarabin ve metotreksat (Hyper-CVAD-MA) yanıt oranlarını artırır, bununla birlikte hastaliksız sağ kalım persistan relapslar nedeniyle plato çizer (48). Yeni tanı konulan hastalarda Hyper-CVAD alterne MA rejimine rituksimab eklenmesi ile 3 yıllık FFS (failure free survival) ve OS (toplam sağkalım) %64 ve %82 bulunmuştur (49). Ancak 65 yaş üstündeki hastalarda toksisitenin arttığı ve FFS'in kısaldığı gözlenmiştir. İleri evre ve bulky hastalığı olan MCL'lar için sistemik tedavi olarak R-Hyper-CVAD veya R-EPOCH rejimi, yaşlı hastalarda ve yoğun KT tolere edemeyecek hastalarda R-CHOP rejimleri önerilir. Özellikle ileri evre ve orta-yüksek riskli hastalar otolog ya da allojeneik transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (50). Lokalize hastalık ile ilgili az veri olmasına karşın kombinasyon KT ve tutulu alan RT önerilir.

Relaps refrakter olgularda fludarabin, siklofosfamid, mitoksantron içeren kombine kemoterapiye rituksimab eklenmesi OS uzatır (51). Faz II çalışmada proteozom inhibitörü Bortezomib ile %8CR ve 6,2 aylık PFS elde edilmesi relaps

refrakter hastalarda bu ilacın FDA onayı almasını sağlamıştır (52). Bendamustin rituksimab kombinasyonunun denendiği faz II çalışmada relaps rektek MCL hastalarında toplam yanıt oranı %75 (CR oranı %50), median PFS 18 ay bulunmuştur (36).

2.1.6.5. Periferel T hücreli lenfomalar (PTCL)

PTCL daha nadir görülür, WHO-REAL sınıflamasına göre predominantly lösemik, nodal ya da ektranodal olarak sınıflandırılır. En sık görülen tipi predominantly nodal PTCL'dır, predominantly sınıflandırılmayan (PTCL-NOS), anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma (AILT) ve anaplastik large cell lenfoma (ALCL) olarak üç gruba ayrılır. PTCL-NOS en sık görülen tip olup prognozu kötüdür, karaciğer kemik iliği, dalak, cilt gibi ektranodal tutulumla seyredir. AILT, jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, hipergamaglobulinemi, eozinofili, ateş, cilt döküntüsü ile seyredir, yaşlılarda görülür ve prognozu kötüdür. ALCL tüm NHL'ların %5'ini oluşturur. Sistemik ALK-1 pozitif ALCL çocuk ve genç erişkin yaşta görülür, %40-60 hastada t(2;5) sonucu olan anaplastik lenfoma kinaz (ALK-1) proteininin over ekspresyonu ile karakterizedir. ALCL hastalarında genellikle evre III-IV hastalık, ektranodal tutulum ve sistemik semptomlar görülür. CHOP benzeri rejimlerle 5 yıllık toplam sağkalım ALK-1 pozitif hastalıkta %79, ALK-1 negatif grupta %46 bulunmuştur (53).

Tedavi iyi tanımlanmamıştır ve yanıt oranları daha düşüktür. CHOP gibi antrasiklin içeren bir rejim birinci basamakta tercih edilebilir. Nazal tip NK/T hücreli lenfomalar genellikle lokalize hastalığa sahiptir ve kombine KT ardından

tutulu alan RT ile tedavi edilebilir. Hepatosplenik ve intestinal T hücreli lenfomalar kötü prognostiktir, başlangıç tedaviye yanıt verirlerse YDT/OKİT adaydırlar. Evre I-II yüksek-orta riskli ve evre III-IV hastalar tam remisyona girerlerse ALK-1 pozitif hastalarda ek tedavi gerekli değildir, ancak ALK-1 negatif ALCL, PTCL-NOS ve AILT hastalar CR sonrası konsolidasyon YDT/OKİT adaydırlar. PR elde edilen hastalar relaps-refrakter olgular gibi tedavi edilmelidir. İkinci basamak konsolidasyon YDT/OKİT B hücreli lenfomalarla benzer sonuçlar verir. Gemsitabin, denileukin diftitox, alemtuzumab yeni denenen ajanlardır.

2.1.6.6. Lenfoblastik Lenfoma:

Lenfoblastik lenfomalı hastalar akut lenfoblastik lösemi benzeri rejimlerle (çoklu ilaç kombinasyonları ve intratekal kemoterapi) tedavi edilirler (54). Lenfoblastik lenfomalı hastalarda hyper-CVAD rejimi ile % 91 CR oranı elde edilmiş ve diğer rejimlerle karşılaştırıldığında sağkalım süresinin uzadığı görülmüştür. (3 yıllık PFS %66, OS %70) (55). İdame tedavisi, 2-3 yıl süreyle gereklidir. Bu tedavi ile %80 CR oranı elde edilir, uzun dönem sağkalım %45 civarındadır. Kötü prognostik özelliklere sahip hastalar için indüksiyon tedavisinin tamamlanmasından sonra otolog ya da allogeneik kök hücre nakli uygun bir yaklaşımdır.

2.2. HODGKİN LENFOMA (HL)

2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ

HL ABD’de yılda 7400 kişide saptanmaktadır (56). En sık görüldüğü yaşlar 15-30 ve 55 yaş üzeridir (57). Enfeksiyonlar (enfeksiyöz mononükleoz, HIV), erkek cinsiyet, aile öyküsü, immün ve genetik faktörler HL gelişimine katkıda bulunur (57, 58). EBV gibi enfeksiyonlara geç maruz kalındığından yüksek sosyal statüsü olan hastalarda HL artmıştır (59). HL tümör örneklerinin %50’sinde EBV genomik sekansları bulunmuştur (59). Monozigotik ikizlerde ve özellikle aynı cinsiyetteki kardeşlerde artmış HL sıklığı genetik zemini düşündürmektedir (60).

2.2.2. KLİNİK ve PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Reed-Sternberg (RS) hücresi denilen multinükleer dev hücreler HL’nin karakteristik histolojik özelliğidir. Orijinal Rye sınıflaması HL’ları, nodüler sklerozan (NS), mikst sellüler (MS), lenfositten zengin (LZ) ve lenfositten fakir (LF) subtipler olmak üzere 4 sınıfa ayırmıştır. NS ve MS tiplerde %85 CD30 pozitif, RS hücrelerinin çoğunda CD15 pozitif, RS hücrelerinin %25’inden azında CD20 pozitifdir (61, 62).

Dünya sağlık örgütü (WHO) NS, MS; LZ ve LF subtipleri klasik HL olarak gruplandırmıştır (Tablo 5). En önemli klinik özellik ağrısız lenfadenopatidir. NS en yaygın alt tip olup adolosan ve genç erişkinlerde görülür, hastalık genelde lokalizedir, servikal, supraklaviküler ve mediastinal

lenfadenopatiler görülür. MS pediatrik ya da yaşlı hasta grubunda görülür, genellikle yaygın hastalık ve kötü prognoz ile karakterizedir. Lenfositten fakir tip, çok nadirdir, yaşlı hastalarda görülür, aşikâr periferik lenfadenopati olmadan yaygın hastalık ile başvurur, prognoz kötüdür, daha çok HIV ile ilişkilidir.

Tablo 5. Hodgkin lenfoma için WHO klasifikasyonu

1. Klasik HL
Nodüler skleroza (NS)
Miks sellüler (MS)
Lenfositten fakir (LF)
Lenfositten zengin (LZ)
2. Nodüler lenfosit predominant HL (LPHL)

Lenfosit predominant HL (LPHL) klasik HL'lerden farklı özelliklere sahiptir. RS hücreleri yerine katlanmış, lobule nükleusları olan geniş lenfositik ve histiyositik hücreler (L&H) olarak bilinen popülasyonun neoplastik çoğalması ile karakterizedir. Bu hücreler CD30 ve CD15 negatif CD20 pozitifdir (62). 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, LPHL'a benzer ancak RS hücreleri klasik immün fenotipi gösterir. Hastaların klinik özellikleri LPHL'lı hastalara benzer ancak daha yaşlı hastalarda görülür.

2.2.3. EVRELEME

1965 yılında yapılan Rye konferansında kabul edilen evreleme sistemi günümüzde hala kullanılmaktadır. Yıllar içinde çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır. Ann Arbor konferansında tutulan lenf nodu bölgesine komşu ektranodal hastalık varlığının kötü prognostik olarak sayılmaması kararı verilmiştir. Ayrıca bulky hastalık (10cm. üstü bir lenf nodu veya toraksın 1/3'ünü geçen mediastinal kitle) sadece RT ile tedavi edildiğinde daha kötü prognoza sahiptir.

Tanı konulan hastalarda tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, sedimentasyon, LDH düzeyi, toraks, abdomen, pelvis ve gerekli durumlarda boyun BT evreleme için kullanılır. Evre I-IIA, kadın, kemik iliği tutulumu az olan hastalar dışında kemik iliği biopsisi evreleme amaçlı yapılmalıdır.

¹⁸F-FDG-PET-BT tedavi öncesi evrelemede kullanılan güncel bir tetkik olup HL ile tutulu alanları göstermede %75-91 sensitiviteye sahiptir, % 13-21 hastada evreyi değiştirir (63, 64). Tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde önemli araçtır, tedavi sonrası PET pozitif olgular %100 nüks eder, PET negatif olgular 2 yıllık %83-95 arası relapssız sağkalıma sahiptirler (64, 65).

2.2.4. PROGNOZ

HL hastaları 3 grupta incelenir:

1. Erken evre iyi prognostik grup (evre I-II, B semptomu ve mediastinal adenopati yok)
2. Erken evre kötü prognostik grup (evre I-II, geniş mediastinal kitle, \pm B semptomları; evre I-II hastalık, B semptomları, birden fazla tutulu alan, ESR yüksekliği)
3. İleri evre hastalık (Evre III-IV)

Evre I-II hastalıkta kötü prognostik kriterler:

1. Mediastinal kitle-bulky hastalık
2. B semptomları
3. Üçten fazla tutulu alan sayısı
4. $ESR \geq 50$

İleri evre hastalıkta kötü prognostik kriterler:

1. Yaş ≥ 45
2. Erkek cinsiyet
3. Evre IV hastalık
4. Albumin düzeyi < 4 g/dl
5. Hemoglobin düzeyi $< 10,5$ g/dl
6. Lökositoz ($WBC > 15000/mm^3$)
7. Lenfopeni (lenfosit sayısı total lökosit sayısının %8'inden az olması veya lenfosit $< 600/mm^3$)

2.2.5. TEDAVİ

2.2.5.1. Evre I-II hastalık:

Yıllardır evre I-II iyi prognostik grupta tek başına RT standart tedavi şeklidir (66). Geniş alana RT beraberinde uzun dönemde kardiyak yetmezlik, radyasyona bağlı pulmoner disfonksiyon ve sekonder malignite riskini beraberinde getirir. Stanford V (doxorubisin, vinblastin, metchlorothamine, etoposid, vincristin, bleomycin, prednizon) ve ABVD (Doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) rejimleri erken evre klasik HL'da tedaviye dahil edilmeye başlanmıştır (67, 68). German Hodgkin Study Grup 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) (69). EORTC ve GELA H-8 çalışmalarından azaltılmış doz KT ardından RT ile tek başına subtotal nodal RT karşılaştırılmış ve erken evre hastalıkta kombine tedavi modalitesinin hastalıksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (70). HD10 çalışması ile ABVD ve IFRT dozunu azaltmanın erken evrede etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (71). Stanford V rejimi IFRT ile kombine edildiğinde 8 yıllık progresyonsuz dönem evre I-II iyi prognostik grupta %96, kötü prognostik grupta %92 bulunmuştur(72). Stanford V erken ve ileri evrede RT ile kombine edildiğinde daha az toksisite görülür (73). MSKCC çalışmasında erken evre hastalıkta sağkalım ve yanıt oranları ABVD+RT ve tek başına ABVD kolları arasında benzer bulunmuştur (74). Çalışma sonuçları ışığında, tek başına ABVD genç,

bulky hastalığı olmayan, iyi prognostik özelliklere sahip erken evre hastalara uygulanabilir.

2.2.5.1.a. Evre I-II iyi prognostik grup: Kombine tedavi modalitesi önerilmektedir (ABVD ya da Stanford V ardından IFRT). Komorbid durumları nedeniyle KT alamayacak çok iyi seçilmiş hastalarda tek başına RT verilebilir. Kombine tedavi modalitelerinde 4 kür ABVD uygulanır. Tedavi bitiminde yeniden evreleme yapılır. Evre I-II ve olumsuz prognostik özellikleri taşımayan (artmış ESR, ikiden fazla tutulu alan, büyük mediastinal kitle, masif dalak tutulumu) hastalarda 2 kür ABVD ardından IFRT yeterli olabilir. Tek başına KT alan hastalara ABVD 6 kür ya da Stanford V 8 hafta uygulanır. Tedavi bitiminden sonra yeniden evrelendirilir ve 3 hafta içinde konsolidasyon IFRT önerilir. Tedavi sonrası PET pozitif olgularda biopsi alınması ve relaps-refrakter HL tedavisi önerilir.

2.2.5.1.b. Evre I-II kötü prognostik grup: KT ve IFRT kombine tedavisi önerilir. ABVD 4 maksimum 6 (bulky hastalıkta) verilir, tedavi sonrası CR olan hastalara IFRT uygulanır. Stanford V 12 hafta uygulanır. Bu rejim daha çok kötü prognostik grupta ve büyük mediastinal kitle olanlarda uygulanır. Tedavi sonrası PET pozitif hastalar biopsi sonrası relaps refrakter vakalar olarak tedavi edilir.

2.2.5.2. Evre III-IV hastalık:

Kombine KT ve ardından IFRT önerilir. MOPP ya da MOPP/ABV hibrid rejimleri ile ABVD arasında etkinlik açısından fark yoktur. Myelotoksisite,

miyelodisplastik sendrom, lösemi, pulmoner hemoraji, fertilité kaybı gibi yan etkiler yönünden ABVD daha iyi tolere edilebilir bir rejimdir (75, 76). Evre III-IV hastalarda Stanford V ve IFRT 12 yıllık tedavi başarısızlığı olmama oranı %83, 12 yıllık OS oranı %95 bulunmuştur ve tedavi iyi tolere edilmiştir (72). Evre IIB-III ve kötü prognostik özellikleri olan ve evre III-IV hastalıkta COPP-ABV(siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon ve ABVD) ile BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) rejimleri karşılaştırılmış, yanıt ve sağkalım oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (77). Evre III-IV hastalıkta KT (4 kür ABVD, 3 kür Stanford V, 4 kür BEACOPP) ve IFRT önerilir. Dört kür ABVD sonra tekrar evrenir, CR-PR yanıt varsa 2 kür daha KT uygulanır. Bulky hastalıkta 6 kür KT sonrası IFRT önerilir. Relaps refrakter HL'da YDT/OKİT önerilir.

2.2.5.3. Lenfosit predominant HL (LPHL):

Kemoterapi ve ardından IFRT seçilecek tedavi modalitesidir. Kullanılan rejimler: ABVD, CHOP ya da CVP, EPOCH olup CD20 pozitifliği nedeniyle tedavide rituksimab denenmektedir.

2.3. LENFOMADA PET-BT KULLANIMI

2.3.1. GİRİŞ

Malign lenfomalar onkolojinin kür şansı olan hastalıklarının biridir. Standart indüsyon tedavileri ile agresif NHL'lı hastaların % 50 ve HL'lı hastaların % 70'inde kür sağlanabilir (78). NHL VE HL'lı hastaların tedavi ve

prognozları, histolojik grade, subtip ve evreye bağlıdır (79). Evrelemede en yaygın kullanılan BT kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir bir morfolojik görüntüleme yöntemidir (80). Ancak küçük lenf nodlarını saptamada ve ektranodal tutulumu göstermede yetersiz kalabilir (81). Normal boyutlu bir lenf nodunda tümörü saptamada ve malign ya da inflamatuvar lenfadenopati ayırımında yetersiz kalabilir. Tedavi sonrası çekilen BT'de malign doku-fibrotik nekrotik ayırımı yapmak zordur ve dolayısıyla BT sonucu ile tedavi kararı alınamaz (82, 83). BT'nin nodal ve ektranodal hastalıklardaki sensitivitesi %60-90 arasında bildirilmiştir (84).

Lenfomalı hastalarda BT'nin malignite kriterleri:

1. Anormal lenf nodu:

- Servikal ve torasik >10 mm
- Abdominal >5 mm
- Pelvik >10 mm
- İnguinal >15 mm

2. Normal boyutlu bir organda anormal kitle ya da yapısal değişiklikler

3. Anormal kontrast tutulumu

Bilgisayarlı tomografinin lenfomalı hastaları değerlendirmede limitasyonları:

1. Normal boyutlu yapılardaki patolojik değişikliklerin tanımlanması
2. Çevre doku ile iyi kontrast tutmayan lezyonlar

3. Kemik iliği gibi ekstranodal hastalık bölgeleri
4. Tedavi sonrası rezidüel kitledeki tümör hücre aktivitesi

Bu nedenle 18F-FDG-PET ile fonksiyonel görüntüleme tedavi sonrası hastayı yeniden evrelemede radyolojik görüntüleme yöntemlerinden daha sık kullanılmaya başlamıştır (63, 85-88). Tümör hücrelerini görüntülemek için 18FDG kullanımı Warburg'un gözlemine dayanır (89). Hızlı büyüyen tümör hücreleri artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için glikoliz tarafından üretilen ATP'ye ihtiyaç duyar. FDG hücreye aktif transport olur ve glikolizdeki ilk enzim olan hegzokinaz tarafından FDG-6-fosfat'a dönüşür. FDG-6-fosfat glikolizde substrat değildir, hücrede birikir. Uygun değerlendirme için hastanın glukoz-insülin düzeylerini düşük tutmak amacıyla 4-6 saatlik açlık periyodu gereklidir. İskelet kas tutulumunu azaltmak için 24 saat ağır egzersizden kaçınılmalı, enjeksiyon sonrası bir saat larenks kas aktivitesine yol açmamak için konuşmadan dinlenmek gereklidir.

18F-FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde "standardised uptake value" (SUV) değerleri kullanılır. SUV, tümörde tutulan 18F-FDG'nin enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına göre düzeltilmesi ile elde edilen ve tümörün metabolik aktivitesini gösteren bir değişkendir. Literatürde en yaygın olarak kullanılan sayısal analiz yöntemi olmasının yanında, PET ile tedaviye yanıtının belirlenmesinde SUV değerlerinden yararlanılması çeşitli yönergelerde öngörülmektedir (90).

PET-BT çekimindeki problemlerden biri PET ve BT taramaları arasındaki hastanın solunum paternine bağlı değişikliklerdir. PET görüntüleri çalışma esnasında tidal solunum sırasında elde edilir. BT görüntüleri genelde nefes tutularak alınır. Pozisyon farkından dolayı periferik ve akciğer tabanlarındaki nodüller atlanabilir, bu 15 mm'lik yanılma, ekspiryum anında BT çekilerek önlenir(91, 92).

International Working Group (IWG) 1999 yılında lenfomada yanıt kriterleri konusunda guideline yayınlamıştır. Bu yanıt kriterleri BT ile büyümüş lenf nodlarının boyut azalması ve kemik iliği aspirasyon ve biopsisi ile kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesine dayanır (93). Lenfomalar için yanıt kriterleri tablo 6'da özetlenmiştir.

NHL'li hastalarda, tedaviye yanıt kriterlerinin daha güncel ve geçerli olarak değerlendirilmesi için IWG kriterlerine 18F-FDG-PET'in entegrasyonunun sonuçları Juweid ve ark tarafından 54 NHL'li hastayı içeren çalışmada araştırılmıştır. Hastalara 4-8 siklus CHOP kemoterapisi tamamlandıktan 1-16 hafta sonra BT ve 18F-FDG-PET çekilmiş ve tedavi yanıtları IWC (International Workshop Criteria) ve FDG-PET entegre edilmiş IWC (IWC+PET) ile tam yanıt (CR), doğrulanmamış CR (CRu), parsiyel yanıt (PR), stabil hastalık (SD) ve progresif hastalık (PD) olarak sınıflandırılmıştır. IWC ile CR, CRu, PR, SD ve PD yanıtı izlenen hasta sayıları sırasıyla 17, 7, 19, 9 ve 2, IWC+PET ile 35, 0, 12, 6 ve 1 hastadır. Aynı çoklu değişkenli analizlerde IWC ve IWC+PET ile PR olan hastalar CR olan hastalara göre daha kısa PFS'a sahiptir. Bununla birlikte aynı

analize her iki model dahil edildiği zaman PFS için sadece IWC+PET bağımsız belirleyicidir. IWC ile PR ve IWC+PET ile CR olan hastalarla IWC ile CR ve IWC+PET ile CR olan hastalar arasında anlamlı PFS farkı saptanmamıştır. Bu sonuç IWC+PET'in IWC ile PR olarak değerlendirilen hastaların içinde daha iyi bir prognostik grubun olduğuna işaret etmektedir. Agresif lenfomalı hastalar için IWC'e göre PET entegre IWC'nin daha güncel ve güvenilir yanıt klasifikasyonu sağladığı sonucuna varılmıştır (94).

Tablo 6. Lenfomalar için yanıt kriterleri (PET dahil değil)

Yanıt kategorisi	Fizik muayene	Lenf nodları	Lenf nodu kitleleri	Kemik iliği
CR	Normal	Normal	Normal	Normal
CRu (doğrulanmamış)	Normal	Normal	Normal	Belirsiz
	Normal	Normal	>%75 azalma	Normal ya da belirsiz
PR	Normal	Normal	Normal	Pozitif
	Normal	≥50 azalma	≥50 azalma	İlişkisiz
	Dalak/karaciğer küçülme	≥50 azalma	≥50 azalma	İlişkisiz
Relaps/progresyon	Dalak/karaciğer büyüme, yeni bölgeler	Yeni ya da artmış	Yeni ya da artmış	Tekrar ortaya çıkmış

IWG tarafından yayınlanan guideline 2007 yılında International Harmonization Project tarafından revize edilmiştir (95). Lenfomada yanıt kriterlerinin değerlendirilmesine immünohistokimya, flow sitometri ve 18F-FDG-PET sonuçları da dahil edilmiştir. Buna göre CRu ekarte edilmiştir, çünkü PET ile

rezidüel kitleler PR ya da CR olarak tanımlanmıştır. Revize edilmiş sistemle tedavi yanıtları CR, PR, SD ve PD olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 7). Bununla birlikte yanıtlara PET sonuçlarının dahil edilmesi ancak yeterli FDG tutulumu olan histolojik tipler için geçerlidir.

Tablo 7. Lenfomalar için revize edilmiş yanıt kriterleri (PET dahil edilmiş)

Yanıt	Tanım	Nodal kitleler	Dalak, Karaciğer	Kemik iliği
CR	Hastalığa ait tüm bulgular kaybolmuş	Tedavi öncesi FDG-tutan lenfoma ya da PET pozitif: PET negatif herhangi boyutta kitleler Tedavi öncesi değişken FDG-avid ya da PET negatif: BT’de normal boyuta ulaşmış	Palpe edilmiyor-kitleler kaybolmuş	Tekrarlayan biopsilerde infiltrasyon kaybolmuş, eğer morfoloji belirsiz ise İHK olarak negatifleşmiş
PR	Ölçülebilir hastalıkta küçülme ve yeni bölge olmaması	En geniş ve dominant 6 adete varan kitlede ≥ 50 azalma Tedavi öncesi FDG-tutan lenfoma ya da PET pozitif: bir ya da daha fazla PET pozitif kitle. Tedavi öncesi değişken FDG-tutan lenfoma ya da PET negatif: BT’de boyut azalması	Nodüllerin toplam çaplarında ya da bir nodülün en büyük çapında ≥ 50 azalma-dalak/karaciğer boyutunda artış yok	Tedavi öncesi pozitifse ilişkisiz, hücre tipi belirlenmeli
SD	CR/PR ya da PD’e ulaşmamak	Tedavi öncesi FDG-tutan lenfoma ya da PET pozitif: önceki bölgelerde PET pozitifliği devam ediyor, yeni bölge yok Tedavi öncesi değişken FDG-avid ya da PET negatif: BT’de boyut değişimi yok		
Relaps ya da PD	Yeni lezyon ya da önceki lezyonlarda ≥ 50 artış	Yeni lezyon(lar) $\geq 1,5$ cm, birden fazla noda ≥ 50 artış, önceki kısa çapı >1 cm olan nodlarda ≥ 50 artış FDG-tutan lenfomada PET pozitif lezyonlar veya tedavi öncesi PET pozitif	Önceki nodüllerin toplamında ya da tek bir nodülde >50 artış	Yeni ya da tekrarlayan tutulum

2.3.1.1. Yanlış pozitif ve yanlış negatif PET sonuçları:

Fizyolojik olarak glukoz kullanan dokularda (beyin, karaciğer, miyokard, iskelet ve düz kaslar, diafragma altı ve üstündeki kahverengi yağ dokusu) değişken FDG tutulumu görülebilir (4, 96, 97, 98). Barsak, riner traktus, tükrük bezleri, kaslardaki fizyolojik FDG tutulumu bu bölgelerdeki lezyonları maskeleyebilir. Furosemid, diazepam ve laksatif uygulaması fizyolojik tutulumu azaltabilir. Özellikle ocuk ve genç hastalarda timustaki tutulum yanlış pozitif olarak yorumlanabilir (99).

İnfeksiyon ve inflamasyon bölgesindeki aktive makrofajlar ve granulasyon dokusu artmış tutulumu yol açabilir (100, 101). Kemoterapi nedeniyle immünsupresif hastalar enfeksiyona yatkındır. Cerrahi sonrası yara iyileşmesi esnasında oluşan granulasyon dokusundaki inflamatuvar hücreler artmış FDG tutulumuna neden olabilir. HL tedavisinde kullanılan Bleomycin'e bağlı pulmoner toksisitede akciğerlerde diffüz artmış FDG tutulumu bildirilmiştir (102). Kırıklar, dejeneratif değişiklikler, injeksiyon bölgesinden sızıntılar artmış FDG tutulumu yol açan diğer faktörlerdir (4, 96).

G-CSF kullanımını sonrası dalak ve kemik iliğinde artmış FDG tutulumu gözlenebilir. Kemik iliği tutulumu olan lenfomalı hastalarda normal alanlarda artmış, tutulu alanlarda azalmış FDG tutulumu görülebilir (103, 104). Eritropoetin kullanımından sonra da kemik iliğinde FDG tutulumu olabilir (4). Büyüme faktörü kullanımından sonra PET ncesi 3 hafta beklemek gereklidir. Kemoterapi sonrası kemik iliği iyileşmesi de artmış tutulumu yol açar (4). Radyoterapi sonrası tümör hücrelerinde artmış tutulum gözlenebilir (105). Normal dokularda radyasyona bağlı inflamasyon sonucu da artmış tutulum olabilir (5, 106). RT sonrası inceleme yapmak için 2-3 ay kadar beklenmesi önerilmektedir.

Lenfoma hastalarında yanlış pozitif PET –BT nedenleri:

1. İnfeksiyonlar (pnömoni, tüberküloz, enterokolit, kolesistit, üst solunum yolu enfeksiyonları, sellülit)
2. İlaç toksisitesi
3. G-CSF tedavisi
4. Radyasyon tedavisi
5. Fizyolojik aktivite (timus, kahverengi yağ dokusu, kemik iliği, beyin, myokard, gastrointestinal trakt, genitoüriner trakt)
6. Postoperatif ya da biopsi değişiklikleri
7. Kırıklar, dejeneratif değişiklikler
8. İnjesiyon kaçağı

Yanlış negatif sonuçlara yol açan durumlardan biri 1 cm'in altındaki lezyonlarda tutulum olmamasıdır (107). Bazı indolen lenfomalarda ve periferik T hücreli lenfomalarda yanlış negatif sonuçlar olabilir (108). Gastrointestinal sistem ve kemik iliği patolojik tutulum olsa da normal tutulum olarak yorumlanabilir (109).

2.3.2. BAŞLANGIÇ EVRELEMEDE PET-BT

Günümüzde PET-BT, lenfomaların tedavi öncesi evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. PET-BT ile diğer konvansiyonel yöntemleri (BT, Ga 67 sintigrafisi) karşılaştıran erken çalışmalarda PET'in daha güvenilir bir teknik

olduğu gösterilmiştir (4). Altmış lenfomalı hastayı içeren bir çalışmada, başlangıç evrelemede PET kullanıldığında %8'e varan evre artışı gösterilmiştir (109). Bir diğer retrospektif analizde %21 lenfomalı hastada evre artışı görülmüş ve PET'in klinik yaklaşımı etkilediği grlmştir (110). HL'lı 88 hastalık bir prospektif çalışmada %20 evre değişikliği olmuştur (111).

Raanani ve ark. tarafından 103 lenfomalı hastada (NHL: 68, HL: 35) evrelemede BT ile PET/BT arasında NHL'lı hastalarda anlamlı fark saptanmış, özellikle Evre I-II hastalıkta %31 evre artışı, %1 evre azalması saptanmıştır. HL hastalarda %35 evre artışı, %15 evre azalması saptanmış ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavi şekli %45 hastada değiştirilmiştir (112).

Kırk yedi yeni tanı konulan lenfomalı hastaya başlangıç evrelemede BT ve PET-BT yapılmış ve %32 NHL, %6 HL hastada evre artışı saptanmıştır. İki hastada ektranodal tutulum bölgelerinden, 1 hastada normal boyutta olup PET pozitif lenf nodundan biopsi alınmış ve evre artışı olmuştur (113).

Tatsumi ve ark., lenfomalı toplam 53 (NHL:33, HL:20) hastada 1537 anatomik bölgede yaptıkları incelemede, 48 bölgede PET-BT uyumsuzluğu tespit etmişlerdir (31 bölgede PET pozitif BT negatif) (114). Bu nedenle 9 (%17) hastanın evresi değişmiştir (4 hastada evre artışı, 5 hastada evre azalması) (K lenf nodu, tedavi sonrası skar dokusu nedeniyle). Bu çalışmaların ışığında, PET-BT'nin HL ve NHL'lı hastalarda lenf nod tutulumunu göstermede BT'den daha sensitif ve spesifik olduğu sonucuna varılabilir.

Ekstranodal hastalığın saptanmasında da PET-BT'nin tek başına BT'ye üstünlüğü gösterilmiştir. Moog ve ark tarafından 81 NHL (n=43) ve HL (n=38) hastada PET-BT sonuçları değerlendirilmiş, BT'de saptanmayan 24 anatomik bölgede hastalık tespit edilmiştir (kemik iliği ve dalak gibi ekstranodal bölgelerde) (109). Núñez ve ark 29 HL'lı hastada kemik iliği ve dalakta diffüz tutulum tespit etmişler ve tutulumun lökosit sayımı ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (115).

PET-BT lenfomanın kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesinde faydalıdır. Yetmiş lenfomalı hastada yapılan bir çalışmada PET-BT'nin kemik iliği tutulumunu saptama konusunda %81 sensitivite, %100 spesifiteye sahip olduğu gösterildi (116). Bu konuda yapılan çalışmaların toplandığı 587 hastayı içeren metaanalizde lenfomada PET'in kemik iliği tutulumunu göstermede bilateral biopsi ile karşılaştırıldığında sensitivite ve spesifitesi %51 ve %91, B hücreli lenfomada toplam sensitivite ve spesifite %43 ve %88 olarak bildirilmiştir. Agresif B hücreli lenfomaların %76'sında, indolent B hücreli lenfomaların %30'unda PET ile kemik iliği tutulumu tespit edilmiştir (117).

Mantle hücreli lenfomada PET-BT sonuçlarının incelendiği 37 hastalık çalışmada 30 hastada patolojik FDG tutulumu görülmüştür (118). Bununla birlikte 6 hastada bu tutulum hafif-orta ve kan havuzu ve karaciğer tutulumunu geçmemiştir. Üç hastada 2 cm'in altındaki lezyon yanlış negatif sonuç vermiştir. Blastoid varyant MCL'da FDG tutulumu yaygın MCL'dan daha fazladır. Otuz

hastanın 24'ünde kemik iliği tutulumu olduğu halde yalnız 3 hastada iskelette FDG tutulumu gözlenmiştir.

T ve NK hücreli 41 hastanın PET-BT sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, 36 hastada en az bir bölgede tutulum saptanmıştır (119). Pozitiflik oranı periferel T hücreli lenfomada %100, ektranodal T hücreli lenfomada %100, primer kutanöz anaplastik large cell lenfomada %60, anjioimmünoblastik T hücreli lenfomada %100 bulunmuştur. Cilt lezyonlarının yarısı, kemik iliği tutulumlarının %20'sinde PET pozitiftir. T ve NK hücreli lenfomalı 30 hastalık bir çalışmada, 12 NK hücreli lenfomada nazal/ekstranazal lezyonlar PET pozitif bulunmuş, 2 hastada gizli kemik iliği tutulumunu gösterememiştir. Anjioimmunoblastik, periferel T hücreli lenfomalar ve anaplastik T hücreli lenfomalarda BT ve/veya biopsi ile saptanan tüm lezyonlar PET pozitif bulunmuş, kutanöz anaplastik large cell lenfoma ve mycozis fungoides hastasında minimal FDG tutulumu gözlenmiştir. Kemik iliği tutulumu yönünden toplam 26 vakanın 4'ünde biopsi ile PET arasında uyumsuzluk bildirilmiştir (120).

İndolen-agresif lenfoma ayırımında PET kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (4). Her ne kadar agresif ve indolent lenfomalarda bazen Suv değerlerinde benzerlik olsa da agresif lenfomalarda indolent lenfomalara göre Suv değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve Suv 10 ve üzeri değerler tanının agresif lenfoma olması olasılığını artırdığı bildirilmiştir(121). Çeşitli araştırmalarda low-grade lenfomalarda PET'in düşük sensitivitesi doğrulansa da,

son yayınlarda teknolojik gelişmeler bu alanda görüntü kalitesini artırmıştır (122). Folliküler lenfomalı 117 hastanın 181 PET taramasının retrospektif olarak incelendiği çalışmada, %50 evre artışı, %13 evre azalması, %33 benzer evre bulunmuştur. PET pozitif olgularda %18 oranında tedavi yaklaşımı değiştirilmiştir (123).

2.3.3. TEDAVİ CEVABINI DEĞERLENDİRMEDE PET-BT:

2.3.3.1. Erken tedavi cevabını değerlendirmede PET-BT:

Lenfoma tedavisinin temel prensibi klinik tam yanıt kadar kemoterapiye devam etmektir. Altı ve daha fazla kemoterapi siklusuna rağmen tam yanıt elde edilemeyen hastalar daha agresif tedavi almaya adaydırlar. 3-4 siklus kemoterapi sonrası kür elde edilemeyen hastaların erken saptanması tedavide önemlidir (84).

Yamane ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 12 NHL'lı hastada tedavi öncesi PET-BT çekilmiş ve 1 ve 20. günlerde tekrarlanmış, her hastadan 1-9 bölge (region of interest-ROIs) seçilmiş ve çevre dokudan çıkartılarak düzeltilmiş standardize uptake value (corrected standartized uptake value-SUVcor) hesaplanmıştır. En yüksek SUVcor seçilmiş ve ortalaması alınmıştır. Başlangıç, 1. gün, 20. gün için ortalama \pm SD olarak SUVcor değerleri sırasıyla; $10,8 \pm 7,9$, $5,8 \pm 5,8$ ve $0,7 \pm 1,0$ olarak bulunmuş ve kemoterapiden bir gün sonra bile FDG tutulumunda anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (124).

Erken tedavi cevabını değerlendirme PET'in kullanıldığı 20 malign lenfomalı (agresif NHL:17, HL: 3) hastayı içeren bir çalışmada tedavi öncesi ve

1-2 siklus KT sonrası hastalar PET-BT ile değerlendirilmiş, 20 hastanın 16'sında 1-2 siklus sonrası PET pozitifliği olup bunların 10'unda kemoterapiye rağmen progresif hastalık saptanmıştır, 6 hastada tedavi sonrası PET negatifleşmiştir. Dört hastada 1-2 siklus sonrası PET negatifleşmiş, 2'si tam remisyonda kalmasına rağmen 2'si nüks etmiştir. Sonuçta 24 aylık klinik gidişi tahmin etmede 1-2 siklus sonrası PET-BT'nin sensitivitesi %87,5, spesifitesi %50 bulunmuştur. Tedaviye yanıt veren hastalarda SUV değerlendirmede yanıt vermeyenlere göre daha fazla düşüş olmuştur (%81.2±9.5 ve %35±20.2, p<0.001) (125).

Agresif NHL ve HL hastalarında PET'in prediktif değerini saptamak amacıyla Kostakoğlu ve ark. tarafından 30 malign lenfomalı (17:NHL, 13:HL) hastada tedavi öncesi, 1 kür sonra ve tedavi bitimi sonrası çekilen PET-BT sonuçları değerlendirilmiş, 1 kür sonra tedavi sonrasında ve tedavi bitiminde PET pozitif olguların daha kısa progresyonsuz ve toplam sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bir kür sonra çekilen PET'in sensitivite ve pozitif prediktif değeri tedavi bitiminde çekilen PET'e göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%82 vs %45.5 ve %90 vs %83) (126).

FDG-PET'in prognostik önemini gösteren geniş çaplı prospektif bir çalışma Mikhaeel ve ark. tarafından 121 agresif NHL'lı (%52.1 DBBHL %9.9 mediastinal büyük B hücreli lenfoma, %16 sınıflandırılmayan yüksek greydli B hücreli lenfoma, %10.7 yüksek greydli T hücreli lenfoma, %4.1 posttransplantasyon lenfoproliferatif hastalık, %3.3 mantle hücreli lenfoma, %3.3 Burkitt's lenfoma) hastada yapılmıştır (127). Tedavi öncesi, 2-3 siklus sonrası

PET-BT çekilmiş, hastalar PET negatif, minimal rezidüel aktivite ve PET pozitif hastalar olarak gruplandırılmıştır. PET negatif hastalarda başlangıç PET'deki hastalığa bağlı aktivite tümüyle kaybolmuş, minimal rezidüel aktivite gösteren hastalarda daha önce tutulu alanlarda düşük dereceli tutulum olan ve inflamasyon-küçük volümde malign tümör ayırımı yapılamayan bölgeler saptanmış, PET pozitif hastalarda ise daha önce tutulumların şiddeti artmış ya da yeni tutulu alanlar saptanmıştır. Median 24.4 ay izlenen hastalarda 2-3 siklus sonrası PET-BT çekilmiş, 50 hastada PET negatif, 52 hastada PET pozitif, 19 hastada minimal rezidüel aktivite saptanmıştır. Kırk dokuz hastada progresif hastalık gözlenmiş, bu 49 hastanın 37'si PET pozitif, 7'si minimal rezidüel aktivite, 5'i PET negatif olan hastalardan oluştuğu saptanmıştır. Evre, yaş, B semptomları, ektranodal hastalık, bulky hastalık ve erken PET sonuçlarını içeren çoklu değişkenli analiz sonucunda erken PET'in progresyonsuz ve toplam sağkalım için bağımsız bir belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır. Klinik evre bağımsız bir değişken olarak tekrar Cox regresyon modeli yapılmış ve benzer sonuç alınmıştır (127). Bir başka büyük çalışma, yine high grade NHL'lı hastalarda yapılmıştır. Haioun ve ark. 90 hastalık erken PET deneyimlerini yayımlamışlardır (128). Hastaların %94'ü DBBHL, 37 hastada IPI skoru düşük, 53 hastada yüksek olup tedavi IPI skor ve yaşa göre düzenlenmiştir. Bu çalışmada PET skorlama sistemi kullanılmış, tüm tutulu alanlar tutulumun yayılım ve şiddetine göre düşük, orta ve yüksek olarak skorlanmıştır. Tam remisyon (CR), hiçbir lezyonda tutulum yok ya da tek bir lezyonda grade 1 tutulum ya da yayılım olan durumlar, tam remisyon olmayan (non-CR) durumlar ise yayılım skoru 1, tutulum skoru 2 olan tek tutulu alan ya da

skor ne olursa olsun 2 veya daha fazla rezidüel tutulu alan olarak tanımlanmıştır. Sonuç olarak 54 hastada erken PET negatif, 36 hastada pozitif saptanmış, indüksiyon tedavi bitimi sonrası erken PET negatif olan hastaların %83'ü, erken PET pozitif hastaların %43'ü tam remisyonda kalmıştır. İki yıllık olaysız sağkalım PET negatif hastalarda %82, PET pozitif hastalarda %43, 2 yıllık toplam sağkalım sırasıyla %90 ve 61 olarak bulunmuştur. Erken PET'in, IPI skorundan bağımsız bir prognostik faktör olduğu kabul edilmiştir (128).

Römer ve ark. tarafından 11 NHL'lı hastada tedavi öncesi, tedavinin 7 ve 42. gününde PET-BT incelemesi yapılmış, SUV değerlerinde, tedavi öncesine göre 7. günde %60, 42. günde %79 azalma olmuştur, prognoz belirlemede 42. gün FDG tutulumunun önemli olduğu sonucuna varılmıştır (129). Agresif lenfomalı 48 hasta (HL:24, NHL:24) hastayı içeren bir çalışmada, hastalara tedavi öncesi (PET1), ve tedavinin ortasında PET-BT çekilmiş (PET2), 38 hastada PET'in negatifleştiği, 10 hastada pozitif kaldığı görülmüştür. PET2 ile olaysız ve toplam sağkalım arasında NHL'lı hastalarda anlamlı ilişki saptanmış, HL'lı hastalarda olaysız sağkalım ile PET2 arasında ilişki anlamlı iken bu grupta ölen hasta olmadığı için toplam sağkalım ilişkisi değerlendirilmemiştir (130).

Zhao ve ark. tarafından 61 NHL hastasında 3-4 siklus KT sonrası çekilen PET-BT sonuçları değerlendirilmiş, 28 hastada PET pozitif, 8 hasta minimal rezidüel aktivite, 25 hastada PET negatif saptanmıştır (131). PET pozitif grupta 22 hasta progresif hastalık nedeniyle ex olmuştur. Dokuz PET negatif ve 4 minimal rezidüel aktivite gözlenen hasta progres olmuştur. Erken PET-BT sonucu negatif

gelen hastalarda 2 yıllık PFS oranı PET pozitif olan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%23 vs %72.2). Erken PET-BT'nin NHL'lı hastalarda PFS üzerinde bağımsız bir prediktör faktör olduğu, kemoterapi yanıtı ve prognoz tayininde önemli olduğu sonucuna varılmıştır (131). Jerusalem ve ark. tarafından 28 NHL'lı hasta median 3 siklus KT sonrası PET-BT ile değerlendirilmiş, PET pozitifliği devam eden 5 hastanın yalnız 1'inde tam remisyona sağlanmış, PET negatifleşen 23 hastanın (KT toksisitesi nedeniyle ex olan iki hasta dışında) tümü tam remisyonda kalmıştır. Relaps için pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %67 ve 1 ve 2 yıllık PFS ve OS oranları PET negatif olgularda pozitif olanlara göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (132).

Kostakoğlu ve ark tarafından agresif NHL ve HL olan toplam 30 hastaya hem 1 siklus KT sonrası hem de KT bitiminden sonra PET-BT çekilmiş, her iki PET'in pozitif kalmasının sağkalımı olumsuz etkilediği, ancak ilk kür sonrası çekilen PET'in sensitivite pozitif prediktif değerinin daha yüksek dolayısıyla da progresyonsuz sağkalım arasında daha güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (126). Mikhael ve ark. tarafından yüksek greydli NHL'lı hastalarda 2-3 siklus KT sonrası PET-BT negatifleşen hastalarda PFS ve OS daha iyi bulunmuş, erken PET negatif olan ve tedavi süresince nüks etmeyen hastaların (n=50) tedavi sonu PET-BT çekilen (n=19) bölümünde PET negatifliğinin devam ettiği görülmüştür. Erken PET pozitif 52 hastadan 44'ünde tedavi esnasında relaps olmamış, bunların 22'sine tedavi bitiminde de PET çekilmiş ve PET pozitif 17 hastanın tamamı ve PET negatif 5 hastanın 2'si progres olmuştur (127).

HL'lı hastalarda 2 siklus tedavi sonrası çekilen PET-BT sonuçlarının 4 ve 6 siklus sonrası çekilenlere benzer olduğu ve prognostik bilgi verdiği gösterilmiştir (133). Hutchings ve ark. tarafından Evre I-IV 77 HL'lı hastada yapılan çalışmada 2 ve 4 siklus KT sonrası PET çekilmiş, 2 siklus KT sonrası PET negatifleşen 61 hastanın 3'ü, PET pozitif kalan 16 hastanın 11'i progres olmuştur (134). İki siklus sonrası çekilen PET sonuçlarının progresyonsuz ve toplam sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım üzerinde PET ve Suv max değerleri bağımsız prediktör olup ektranodal hastalık ve Ann Arbor evresi diğer sağkalımı etkileyen bağımsız değişkenlerdir. Ancak diğer değişkenlere karşı PET'in bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilememiştir (134).

Primer kemoterapi ile kür sağlanamayacak hastaların erken tespit edilmesi (konvansiyonel kemoterapinin 3 ya da 4. küründen sonra) tedavi yaklaşımlarını etkileyebilir. Daha etkili ancak daha toksik olabilecek kurtarma rejimleri, yüksek doz kemoterapi ve kök hücre toplanması ve nakli gibi tedaviler gündeme gelebilir (84).

2.3.3.2. Tedavi bitiminde yanıt değerlendirmede PET-BT:

2.3.3.2.a. Primer kemoterapi sonrası PET-BT:

Tedavi sonrası BT taramaları rezidüel tümör kitlesini gösterebilir ancak metabolik aktiviteyi göstermez. Tedavi yanıtını değerlendirmede PET-BT kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Yanlış pozitif sonuçları önlemek için

radyoterapi bitiminden 2-3 ay, kemoterapi bitiminden en az 1 ay sonra çekilmesi önerilmektedir (4).

Primer kemoterapinin 6 ya da 8. küründen sonraki son tedavi yanıtının doğru ve güvenilir olarak tespiti lenfomalı hastalarda büyük öneme sahiptir. Tedavi sonrası aktif hastalık bulgusu saptanırsa radyoterapi ve yoğun kurtarma rejimleri gibi tedavi modalitelerine başvurulabilir (84). Kemoterapi sonrası kemik iliğinde hafif-orta şiddette rebound tutulum artışı görülebilir ve lenfomatöz infiltrasyonla karıştırılmamalıdır (135, 136). Orta düzeyde FDG tutulumu ile tümöral olmayan genişleme şeklinde bir timik rebound görülebilir (137).

Zinzani ve ark. tarafından 41 HL, 34 agresif NHL olmak üzere toplam 75 hastada tedavi öncesi ve standart indüksiyon tedavi sonrası (HL hastaları 4-6 siklus ABVD, NHL hastaları MACOP-B) ± RT sonrası PET-BT sonuçları değerlendirilmiştir (78). Tedavi sonrası 75 hastanın 59'u (%79) PET negatif kalan 16 hasta PET pozitif olup, PET negatif hastaların hiçbirinde lokal nüks ya da progres gözlenmemiş, PET pozitif 16 hastanın 14'ü (%88) indüksiyon tedavi sonrası median 9 ay (range 3-12 ay) sonra nüks etmiştir. Otuz hasta PET negatif-BT pozitif olup hiçbirinde nüks-progres olmamış, tam remisyonda kalmışlardır. Bu hastaların ikisinde biopsi ile nektotik, fibrotik doku saptanmıştır. PET pozitif-BT pozitif 11 hastanın 10'u (%91) 12 ay içinde lokal nüks olmuş, kalan bir hastada ikinci PET yine pozitif gelince biopsi yapılmış nüks saptanmıştır. BT negatif-PET pozitif 5 hastadan yalnız biri (%20) tam remisyonda kalmış, 4'ü

progres olmuştur. Bu çalışmada BT'nin kuvvetle pozitif olduğu ancak PET negatif olan iki hastada biopsi ile fibrotik-nekrotik doku saptanmıştır (78).

Nauman ve ark. tarafından PET ile 43 HL, 15 NHL hastada tedavi sonrası 62 rezidüel kitle PET-BT ile değerlendirilmiş, PET pozitif rezidüel kitle ($Suv > 3$) olan hastalarda rekürrens oranı %62.8, PET negatif rezidüel kitle ($Suv \leq 3$) olan hastalarda %4 bulunmuştur. PET negatif olan 39 hastanın hiçbirinde relaps olmamış (negatif prediktif değer: %100), PET pozitif olan 4 hastanın hepsi nüks etmiştir (pozitif prediktif değer: %100) (138).

Spaepen ve ark. tarafından 93 NHL hastada birinci basamak KT sonrası PET-BT incelemesi yapılmış ve en az 1 yıl takip süresi sonunda 67 PET negatif hastanın 56'sı tam remisyonda olup 9'unda rezidüel hastalık doğrulanmamış CR kabul edilmiş ve RT almışlardır. PET negatif 67 hastanın 11'inde relaps gözlenmiştir. Rezidüel tutulum kalan 26 hastanın tümü nüks etmiştir. Bu hastaların 122'sinde standart yeniden evrelendirme rezidüel hastalık olarak kabul edildiği için sekonder tedavi uygulanmış, 14'ünde PET persistan hastalığı göstermiş ve bu hastalarda konvansiyonel yöntemler ve biopsi ile persistan hastalık doğrulanmıştır (139).

FDG-PET malign lenfomalarda nodal ektranodal tutulumları ve tedavi yanıtlarını göstermede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Kumar ve ark. tarafından 19 gastrointestinal sistem lenfomalı hastanın PET-BT sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, PET negatif 13 hastanın yalnız biri (%7.7), PET pozitif 6 hastanın tamamı (%100) progres olmuştur. Tedavi sonrası

BT negatif 10 hastanın biri (%10), BT pozitif 9 hastanın 6'sı (%67) progres olmuştur. Sırasıyla sensitivite, spesifite, positif and negatif prediktif değerler ve accuracy PET-BT için; %86, %100, %100, %92, %95 ve BT için; %67, %75, %75, % 90, % 79'dir. Ayrıca hastalısız sağkalım PET-BT negatifleşen hastalarda daha uzundur. Orta dereceli intestinal fizyolojik tutulumu rağmen gastrointestinal lenfomalarda tedavi sonu PET pozitifliği önemli bir prognostik belirteçtir (140).

2.3.3.2.b. Kurtarma tedavi yanıtını değerlendirmede PET-BT:

Primer tedavi sonrası PET negatifleşen olgularda olduğu gibi, kurtarma kemoterapisi sonrası ve yüksek doz tedavi ve kök hücre nakli kombinasyonu öncesi PET-BT prognozu tayin edebilir (139, 141). Transplantasyon öncesi PET negatif hastalarda relaps ihtimali düşüktür. Ancak PET pozitifliği transplantasyon sonrası tümör progresyonu ile ilişkilidir (96).

2.3.3.2.c. Radioimmünoterapi yanıtını değerlendirmede PET-BT:

Radioaktif işaretli antikorlarla tedavi cevabını değerlendirmede PET-BT kullanılabilir. 90Y-ibritumomab ile myeloablatif tedavi yapılan 8 hastada tedavi sonuçları PET ile değerlendirilmiş, ölçülebilir hastalığı olan yedi hastanın birinde tam yanıt gözlenmiş ve hastalısız sağkalım 10 ay saptanmış. Rezidüel hastalığı olan 1 hasta 12 hafta sonra progres olmuştur (142).

2.3.3.2.d. Radyoterapi yanıtını değerlendirmede PET-BT:

Radyoterapi sonrası erken dönemde postaktinik inflamatuvar değişiklikler yanlış pozitif PET sonuçlarına yol açabilir. Casellucci ve ark. 16 hastada RT ardından RT sonrası median 38.7 gün (aralık: 25-56 gün) sonra tedavi yanıtlarını PET ile değerlendirmişler ve kısa intervale rağmen 16 hastanın 13'ünde PET negatifleşmiş ve 3 hastada hafif tutulum saptanmış ancak hiçbirinde yanlış pozitif tanıya yol açmamıştır. PET pozitif üç hastanın 2'sinde (RT'nin 51 ve 52. gününde) postaktinik pnömopati, 1 hastada (RT'nin 42. gününde) yumuşak doku inflamasyonu saptanmıştır (143). Sonuçta, postaktinik PET inflamatuvar değişiklik oranının çok yüksek olmadığı ve RT bitiminden sonra geçen zamanla çok sıkı bir korelasyon olmadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte klinik pratikte RT bitiminden en az 1-2 ay sonra kontrol PET çekilmesi kabul edilen yaklaşımdır.

2.3.4. HASTA TAKİBİNE PET-BT:

Günümüzde tam remisyon sonrası tedavi bitiminden sonra 3-6 ayda bir kontrol BT çoğu çoğu protokolda yer almaktadır. Tam remisyona ulaşmayan hastalarda ek inceleme ve tedaviler gündeme gelmektedir (144). Tam remisyondaki hastalar ilk 2-3 yıl 3-4 aylık, 5 yıl için 6 aylık, daha sonra yıllık takibe alınırlar. PET-BT'nin erken rekürrensi öngörmedeki değeri henüz araştırılmamıştır (145). Tedavi sonrası erken PET negatifliği sağlanan ve kür için prediktör sayılan olgularda izlem aralıklarını azaltma konusunda daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır (84).

2.3.5. SONUÇ:

Lenfomalı hastalarda PET-BT malign lenfomaların değerlendirme ve yaklaşımında önemli role sahiptir. Tedavi sırasında ve sonrasında FDG tutulumu tedaviye yanıtın ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. Tedavinin 1-2 siklusu sonrası PET negatifleşen hastaların yaşam süresi daha uzun ve relaps oranı düşük olup PET pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir. PET sonucuna göre bu olgular RT, kurtarma KT ve YDT/OKİT adayı olabilirler. Bununla birlikte daha geç relaplara yol açan minimal rezidüel 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.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 HASTALAR:

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilmiş toplam 105 malign lenfomalı (19 HL, 86 NHL) hasta alınmıştır. Bu hastalardan izlem süresi 12 ayın üzerinde olan 94 hasta ile istatistiksel analizler yapılmıştır. Hastaların tedavi öncesi, tedavi arası ve sonrası PET-BT sonuçları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında tarafından retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Histopatolojik olarak Hodgkin veya non-Hodgkin lenfoma tanısı konulmuş,
- Önceden lenfoma için herhangi bir tedavi almamış
- 18-80 yaş arası,
- Hepatik, renal, kardiyak fonksiyonları normal hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.2. EVRELEME:

Tüm hastalara indüksiyon tedavi öncesi evreleme amaçlı PET-BT ve BT çekilmiştir. Diğer evreleme tetkikleri arasında tam kan sayımı, biyokimyasal

incelemeler, kemik iliği biopsisi yer almıştır. Bulky hastalık olarak 10 cm ve üzerindeki kitleler veya mediastende ise toraks çapının en geniş yerinin 1/3'ünden fazlasını kapsayan kitleler sayılmıştır. Sistemik B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) ve ECOG performans statusu her hasta için kayıt edildi.

3.3. TEDAVİ:

HL'lı hastalara standart olarak ABVD (3-8 kür arası) uygulanmış, NHL'lı hastalara ise genel olarak CHOP benzeri tedaviler ± Rituksimab, bazı hastalara HyperCVAD uygulanmıştır. Bazı hastalar kemoterapi sonrası RT almışlardır. Tedavi sonrası tam remisyona girmeyen hastalarda kurtarma kemoterapisi ve bazı hastalarda YDT/OKİT uygulanmıştır.

3.4. TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ:

Tedavi yanıtları BT, MR gibi konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra PET-BT ile değerlendirilmiştir. Tedavinin 2-4. küründen sonra çekilen PET-BT PET2, tedavi bitiminden sonra çekilen PET-BT PET3 olarak adlandırılmıştır. Tedavi bitiminden sonra PET-BT çekilmesi için kemoterapi bitiminden sonra en az 3-4 hafta, radyoterapi bitiminden sonra en az 8 hafta ara verilmiştir. Tedavi sonrası PET pozitifliği sebat eden şüpheli vakalarda lezyon bölgesinden biopsi alınarak nüks-rezidü ya da nekrotik doku ayırımına gidilmiştir. Tedavi yanıtları; tam yanıt (CR), parsiyel yanıt (PR), stabil hastalık (SD), progresif hastalık (PD) olarak sınıflandırılmıştır.

3.5. PET-BT:

Tüm PET taramaları Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart 18F-FDG PET-BT görüntüleme protokolüne göre yapılmıştır. Bu protokole hastalar en az 6 saat süreyle aç kalmakta ve işlem öncesinde kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl'nin altında olduğu teyit edilmektedir. PET-BT görüntülemesi 18F-FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan (doz = 0.14 mCi/kg) 60 dakika sonra, GE Discovery LS PET-BT kamera sisteminde (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) yapılmaktadır. Düşük dozda (120 keV, 10-90 mA), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapılmaktadır. PET kamera sisteminin spatial rezolüsyon değeri 5 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi işlemi yapılmakta ve görüntüler işlenerek üç ortogonal düzlemde (aksiyal, koronal ve sagittal) 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır. Araştırmamızda tüm 18F-FDG PET-BT görüntüleri bir tek deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

18F-FDG PET-BT görüntüleri görsel olarak yorumlanmış, ayrıca sayısal değerlendirme yapılmıştır. Görsel değerlendirmede bulunduğu bölgeye göre artmış 18F-FDG tutulumu gösteren bir lezyon pozitif (patolojik) kabul edilmiştir. Negatif sonuç ise, önceden patolojik tutulum gösteren bölgeler dahil olmak üzere hiçbir bölgede patolojik tutulum saptanmaması durumu olarak tanımlanmıştır.

18F-FDG tutulumunun sayısal olarak değerlendirilmesinde “standardised uptake value” (SUV) değerleri kullanılmıştır. SUV, tümörde tutulan 18F-FDG’nin enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına göre düzeltilmesi ile elde edilen ve tümörün metabolik aktivitesini gösteren bir değişkendir. Literatürde en yaygın olarak kullanılan sayısal analiz yöntemi olmasının yanında, PET ile tedaviye yanıtının belirlenmesinde SUV değerlerinden yararlanılması çeşitli yönergelerde öngörülmektedir (90). Araştırmamızda SUV değerleri, ilk PET incelemesinde tüm pozitif lezyonlar arasında en yüksek FDG tutulumu olan lezyondan ölçülmüştür. Bu amaçla aksiyal kesitlerde lezyon üzerine yerleştirilen 1 cm. çapında dairesel ilgi alanları içerisindeki en yüksek SUV değerleri belirlenmiştir. Tedavi sonrası PET incelemelerinde SUV değerleri ilk taramada pozitif olan bölgeden ölçülmüştür. Ayrıca başka alanlarda yeni ortaya çıkan pozitif lezyonlar için de SUV hesaplanmıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Progresyonsuz sağkalım (PFS) tanıdan progresyon ya da relapsın ilk belirtisi saptanan zaman ya da hastalığa bağlı ölüme kadar geçen zaman olarak tanımlanmıştır. Toplam sağkalım (OS) tanıdan herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen zamandır. Sağkalımlar Kaplan-Meier plotlarla gösterilmiştir. Gruplar arası farklar log-rank testi kullanılarak analiz edilmiştir. Belli zamanlardaki sağkalım oranları life-table istatistikleri kullanılarak saptanmıştır. Çoklu değişkenli (Cox) regresyon analizleri sağkalım ile ilişkili değişkenlerin etkilerini ve PET’in bu değişkenlerden bağımsızlığı değerlendirmek için kullanılmıştır

(Backward Wald Stepwise prosedur). Anlamlılık sınır olarak %5 olan 2 yönlü testler kullanılmıştır. İstatistiksel analizler statistical software package SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapılmıştır.

4. SONUÇLAR

4.1. HASTA ÖZELLİKLERİ:

Çalışmaya toplam 105 malign lenfomalı (19 HL, 86 NHL) hasta alınmıştır. Bu hastalardan izlem süresi 12 ayın üzerinde olan 94 hasta ile tanımlayıcı, çoklu değişkenli ve sağkalım analizleri yapılmıştır. Median yaş 52,5 (aralık 20-80) idi. Hastaların %43,6'sı erkek (n:41), %56,4'ü kadın (n:53) idi. Ondokuz hasta HL (%20,2), 75 hasta (%79,8) NHL idi. HL'lı hastaların %52,6'ü nodüler sklerozan, %21,1'si lenfositten zengin, %15,8'i mikst sellüler, NHL'lı hastaların %66,7'ü DBBHL, %9,3'ü marginal zone B lenfoma, %9,3'ü folliküler lenfoma, %10,6'sı periferikT hücreli lenfoma, %2,7'i mantle hücreli lenfoma idi. Tanı anında evreleri: %14,9 (n=14) evre I, %27,7 (n=26) evre II, %25,5 (n=24) evre III, %31,9 (n=30) evre IV'dü. Hastaların %80'inin performans statusu 0-1 idi. Serum laktat dehidrogenaz düzeyleri %43 hastada yüksek ve %34 hastada bulky hastalık bulguları vardı. Hastaların %19'unda dalak tutulumu, %54'ünde B semptomları vardı. IPI skoru NHL için hesaplandı ve %36,2 hastada IPI skoru 0-1, %29,8 hastada IPI skoru 2-3, %13,8 hastada 4 olarak bulundu. Primer kemoterapi olarak; NHL'lı hastaların %86,7'si R-CHOP benzeri, HL'lı hastaların tümü ABVD rejimi almışlardı. Hastalar en az 2, en fazla 8 kür ancak genellikle 6 kür kemoterapi almışlardır. Kırk (%42,6) hastaya KT sonrası RT uygulanmıştı (Tablo8).

Tablo 8. Hasta özellikleri.

Özellik	Sayı (n=94)	Yüzde (%)
Yaş (yıl) Median (Aralık)	52,5 (20-80)	
Cinsiyet Erkek Kadın	41 53	43,6 56,4
Lenfoma Hodgkin Non-Hodgkin	19 75	20,2 79,8
Ann Arbor Evre Evre I Evre II Evre III Evre IV	14 26 24 30	14,9 27,7 25,5 31,9
Dalak tutulumu Yok Var	76 18	80 19,1
B Semptomları Yok Var	43 51	45,7 54,3
Performans Durumu (ECOG) 0 1 2 3 4	43 32 11 8 0	45,7 34 11,7 8,5 0
LDH yüksekliği Yok Var	63 31	67 33
Bulky Hastalık Yok Var	62 32	66 34
Ekstranodal tutulum Yok Var	33 61	35,1 64,9
Primer Kemoterapi rejimi R-CHOP benzeri CHOP benzeri Rituksimab HyperCVAD ABVD	65 7 2 1 19	69,1 7,4 2,1 1,1 20,2
Radyoterapi Almamış Almış	54 40	57,4 42,6
Primer tedavi yanıtı CR PR SD PD	80 10 1 3	85,1 10,6 1,1 3,2

4.2. GRUPLARA GÖRE PET-BT SONUÇLARI:

4.2.1. Tüm hastalara ait PET-BT sonuçları:

Primer kemoterapi öncesi tüm hastalara PET-BT çekilmiş olup (PET1), tümünde lenfomaya bağlı patolojik tutulum saptanmıştır. Hastaların %29,8'ine (n=28) 2-4 siklus KT sonrası PET çekilmiş (PET2), primer KT bitiminde sonra erken ex olan bir hasta ve 4 kür KT sonrası PET negatifleşen bir hasta dışında tüm hastalara PET çekilmiştir (PET3). Primer kemoterapi sonrası tüm hastaların %85,1'inde tam yanıt gözlenirken, %10,6 parsiyel yanıt, %1,1 stabil hastalık, %3,2 progresif hastalık gözlenmiştir. Hastaların %66'sı remisyonda kalmış, %29,8'inde nüks-progres olmuştur. Median 18 ay sonunda hastaların 89'u (%94,7) sağ olup, 5 hasta ex olmuştur (hastalık progresyonuna bağlı). Erken tedavi cevabını değerlendirmek üzere 2-4 kür sonra PET-BT (PET2) çekilen toplam 28 hastanın 22'sinde (%23,4) PET negatifleşmiştir. PET2 pozitif 6 hastanın biri (ALK+ anaplastik büyük hücreli lenfoma) kurtarma tedavisine ve palyatif radyoterapiye rağmen hastalık progresyonu nedeniyle ex olmuştur. Üç hasta kurtarma kemoterapisi ve YDT/OKİT (T hücreli lenfoblastik lenfoma: 2 hasta, HL: 1 hasta) tedavisine yönlendirilmiş ve HL'lı bir hasta ve NHL'lı bir hasta halen tam remisyonda izlenmektedir. HL'lı bir hasta kurtarma KT almış ancak kök hücre naklini kabul etmemiştir. Bir hasta folliküler lenfoma olup hastalık stabil ve asemptomatik seyretmiştir. Tedavinin erken döneminde PET negatifleşen 22 hastadan birinde tedavi bitiminde PET pozitifliği olmuş, hastalık nüks etmiştir. Diğer 21 hastada PET2 ile uyumlu olarak PET3 negatif gelmiştir.

PET pozitif hastaların biri PET3 çekilemeden ex olmuş, diğerlerinde tedavi bitiminde çekilen PET sonuçları da pozitif gelmiştir.

Tedavi bitiminden sonra 75 hastada (%79,8) PET negatifleşmiştir. Tedavi sonrası PET pozitif kalan 17 hastanın (9 erkek, 8 kadın) 5'i HL (4 NS, 1LZ), 12'si NHL (9 DBBHL, 1 Marginal zon, 1 folliküler, 1 nazal tip NK/T hücreli) idi. On yedi hastanın 15'inde (%88,2) progres-relaps gelişmişti. Tedavi sonrası PET pozitifliği sebat eden 2 hasta ise takipte tam remisyona girmişti. Bu hastalardan biri mide DBBHL idi, midedeki tutulum sebat etmesine rağmen alınan endoskopik biopsi sonucunda lenfoma ile uyumlu bulgu saptanmamış, kemik tutulumları olan diğer HL hastasında ise RT uygulanmış ve kontrol PET'leri negatifleşmişti. Tedavi sonrası nüks-progres gelişen toplam 28 hastanın (HL: 5, NHL:23) 15'inde (%53,6) PET3 pozitif olup, tedavi sonrası çekilen PET3 negatifleşen 75 hastanın 12'sinde (%16) takip sonrası nüks gelişmişti. Progresif hastalardan biri PET2 sonrası ex olmuştu. Nüks eden 23 NHL'lı hastaların çoğunluğu DBBHL(n=16), primer KT rejimi R-CHOP benzeri, %82,1'i evre III-IV olup, %50'sinde Bulky hastalık, %75'inde ektranodal hastalık, %43'ünde LDH yüksekliği, %25'inde dalak tutulumu, %68'inde B semptomları mevcuttu, performans statusları ECOG 0-1 %64, ECOG 2 % 21,4, ECOG 3 %14,3 idi. Nüks eden NHL'lı hastaların çoğunluğu orta ve yüksek risk grubundaydı (%64,3). Nüks-progres hastaların %50'si kurtarma rejimi, %32'si YDT/OKİT tedavisi almıştır. Tedavi sonrası 13 (%46) hasta halen tam remisyonda izlenmekte olup progresif hastalık gelişen 13 hastanın 4'ü ex olmuştur. PET pozitifliği sebat eden 2 hasta folliküler lenfoma olup asemptomatik seyretmektedir. Kontrol PET

incelemeleri negatif olan bir hastada santral sinir sistemi tutulumu gelişmiş ve hasta ex olmuştur. PET sonuçlarına göre hasta özellikleri Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Tedavi sonrası çekilen PET-BT (PET3) sonucuna göre hasta özellikleri.

Özellik	PET-3 negatif, n(%) (n=75)	PET-3 pozitif, n(%) (n=17)**
Yaş (yıl) Median (Aralık)	52 (20-80)	49 (21-73)
Cinsiyet		
Erkek	31 (41,3)	9 (52,9)
Kadın	44 (58,7)	8 (47,1)
Lenfoma		
Hodgkin	14 (18,7)	5 (29,4)
Non-Hodgkin	61 (81,3)	12 (70,6)
Ann Arbor Evre		
Evre I	12 (16)	2 (11,8)
Evre II	22 (29,3)	3 (17,6)
Evre III	20 (26,7)	3 (17,6)
Evre IV	21 (28)	9 (52,9)
Dalak tutulumu		
Yok	59 (78,7)	15 (88,2)
Var	16 (21,3)	2 (11,8)
B Semptomları		
Yok	35 (46,7)	6 (35,3)
Var	40 (53,3)	11 (64,7)
Performans Durumu (ECOG)		
0	35 (46,7)	7 (41,2)
1	26 (34,7)	6 (35,3)
2	7 (9,3)	3 (17,6)
3	7 (9,3)	1 (5,9)
4	0 (0)	0 (0)
LDH yüksekliği		
Yok	51 (68)	11 (64,7)
Var	24 (32)	6 (35,3)
Bulky Hastalık		
Yok	54 (72)	7 (41,2)
Var	21 (28)	10 (58,8)
Ekstranodal tutulum		
Yok	27 (36)	4 (23,5)
Var	48 (64)	13 (76,5)
NHL için IPI skoru		
0	18 (24)	4 (23,5)
1	10 (13,3)	1 (5,9)
2	12 (16)	2 (11,8)
3	10 (13,3)	3 (17,6)
4	11 (14,7)	2 (11,8)

Primer Kemoterapi rejimi		
R-CHOP benzeri	55 (73,2)	10 (58,8)
CHOP benzeri	5 (6,2)	1 (5,9)
Rituksimab	0 (0)	1 (5,9)
HyperCVAD	1 (1,3)	0 (0)
ABVD	14 (18,7)	5 (29,4)
Radyoterapi		
Almamış	44 (58,7)	9 (52,9)
Almış	31 (41,3)	8 (47,19)
Primer tedavi yanıtı*		
CR	74 (98,7)	5 (29,4)
PR	1 (1,3)	9 (52,9)
SD	0 (0)	1 (5,9)
PD	0 (0)	2 (11,8)
PET2 sonucu*		
Negatif	20 (26,7)	1 (5,9)
Pozitif	0 (0)	5 (29,4)
Çekilmemiş	55 (73,3)	11 (64,7)
Nüks-progres*		
Yok	63 (84)	2 (11,8)
Var	12 (16)	15 (88,2)
Kurtarma Rejimi		
Yok	0 (0)	1 (5,9)
Var	4 (5,3)	10 (58,8)
YDT/OKİT		
Yok	3 (4)	3 (17,6)
Var	1(1,3)	8 (47,1)
Hastanın durumu		
Hayatta	72 (96)	16 (94,1)
Ex	3 (4)	1 (5,9)
Progresyonsuz sağkalım (PFS)*		
1 yıllık PFS	%88	%33
2 Yıllık PFS	%78	%11
Median PFS	Ulaşılamadı	7 ay (0-15)
Toplam sağkalım (OS)		
1 yıllık OS	%97	%94
2 yıllık OS	%93	%94
Median OS	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı

*: p<0,0001

***: PET3 sonuçları olmayan iki hasta: 1. Dört kür sonra PET pozitif olan bir hasta ex olmuştur.

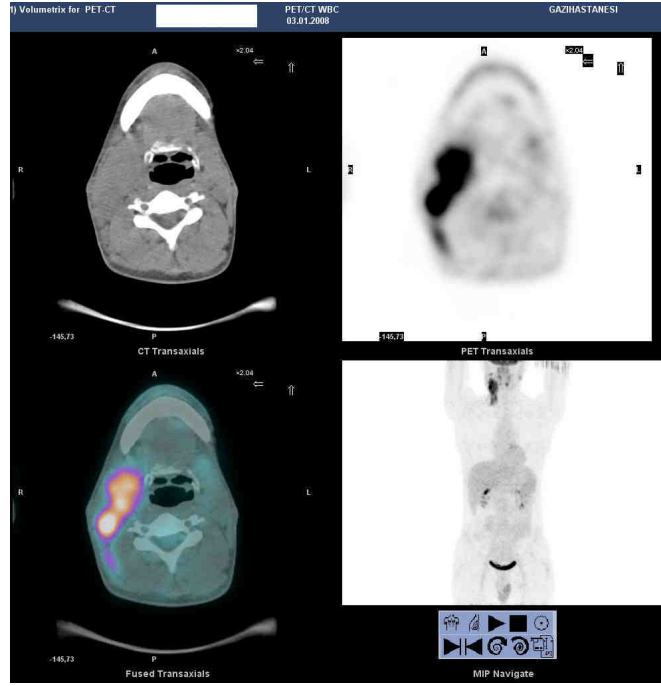
2. Dört kür sonra PET negatif olan bir hastaya tedavi sonu PET çekilmemiş olup hala tam remisyondadır.

4.2.2. HL'lı hastaların PET-BT sonuçları:

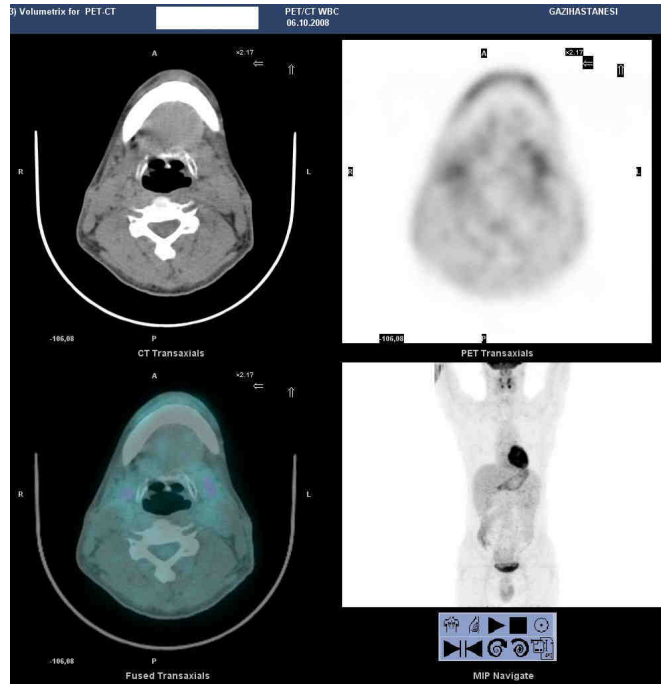
Hastaların %20,2 (n=19) HL'lı hastalar (13 erkek, 6 kadın) oluşturmaktadır (Tablo 10). Tanı anında median yaş 38(aralık 22-60) olup histopatolojik olarak çoğunlukla noduler sklerozan tiptir. Hastaların evreleri sırasıyla: %63,2 Evre II, 15,8 % Evre III, 21.1 % Evre IV idi. B semptomları %42,1, bulky hastalık %36,8, dalak tutulumu %15,8, ektranodal tutulum %26,3 idi. ECOG performans statusları 0-1 idi. Hastalara median 6 kür (aralık 2-8) ABVD uygulanmıştı. Hastaların 11 'i (%57,9) tutulu alana RT almıştı. Hastaların %79'unda primer KT sonrası tam yanıt, %21'inde kısmi yanıt görülmüştür. Tedavi bitiminden sonra hastaların %73,7'sinde PET negatifleşmiştir (Resim 1). PET pozitif 5 hastanın 4'ünde progres gelişmiş ve kurtarma KT ve YDT/OKİT tedavisine gönderilmişlerdir (Resim 2), 1 hastada ise takipte tam yanıt ispatlanmış, PET negatifleşmiştir.

Tablo 10: Hodgkin lenfomalı hasta özellikleri.

Özellik	Sayı (n=19)	Yüzde (%)
Yaş (yıl)	35(22-60)	
Median (Aralık)		
Cinsiyet		
Erkek	13	38,4
Kadın	6	31,6
HL alt tip		
NS	10	52,6
MS	4	15,8
LZ	5	21,1
LF	0	0
Ann Arbor Evre		
Evre I	0	0
Evre II	12	63,2
Evre III	3	15,8
Evre IV	4	21,1
Dalak tutulumu		
Yok	16	84,2
Var	3	15,8
B Semptomları		
Yok	11	57,9
Var	8	42,1
Performans Durumu (ECOG)		
0-1	19	100
2-4	0	0
LDH yüksekliği		
Yok	18	94,7
Var	1	5,3
Bulky Hastalık		
Yok	12	63,2
Var	7	36,8
Ekstranodal tutulum		
Yok	14	73,7
Var	5	26,3
Primer Kemoterapi rejimi		
ABVD	19	100
Radyoterapi		
Almamış	8	42,1
Almış	11	57,9
Primer tedavi yanıtı		
CR	15	78,9
PR	4	21,1
SD	0	0
PD	0	0

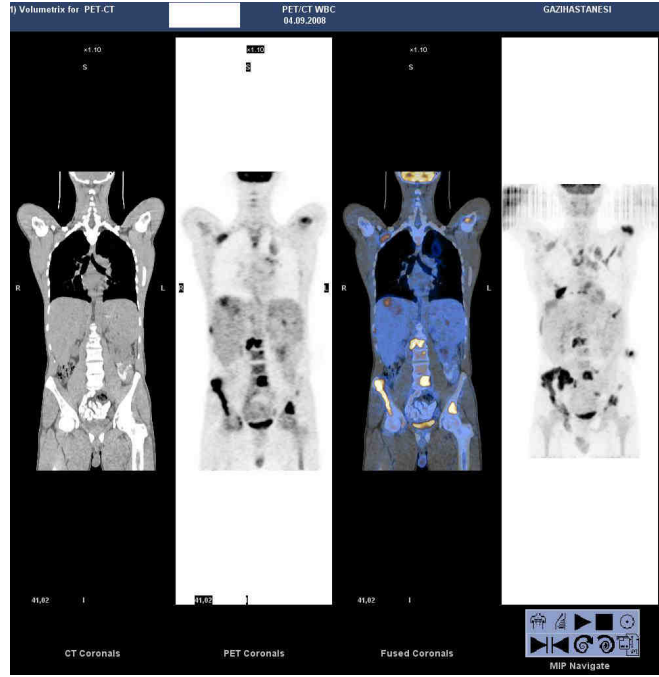


A)

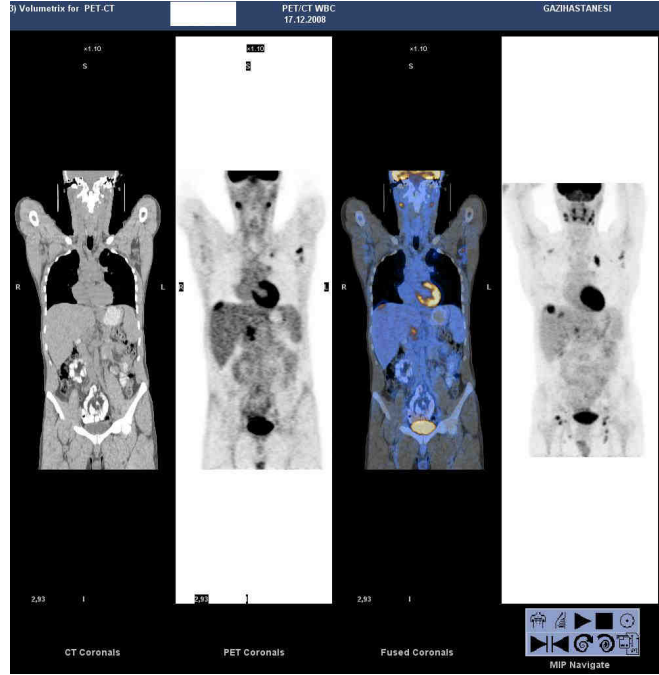


B)

Resim 1. Klasik HL (MS tip) hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) PET-BT görüntüleri. A. Sağ superior jugular lenf nodunda tutulum (Suv max:12) izlenmektedir. B. Tedavi sonrası patolojik tutulum kaybolmuş.



A)



B)

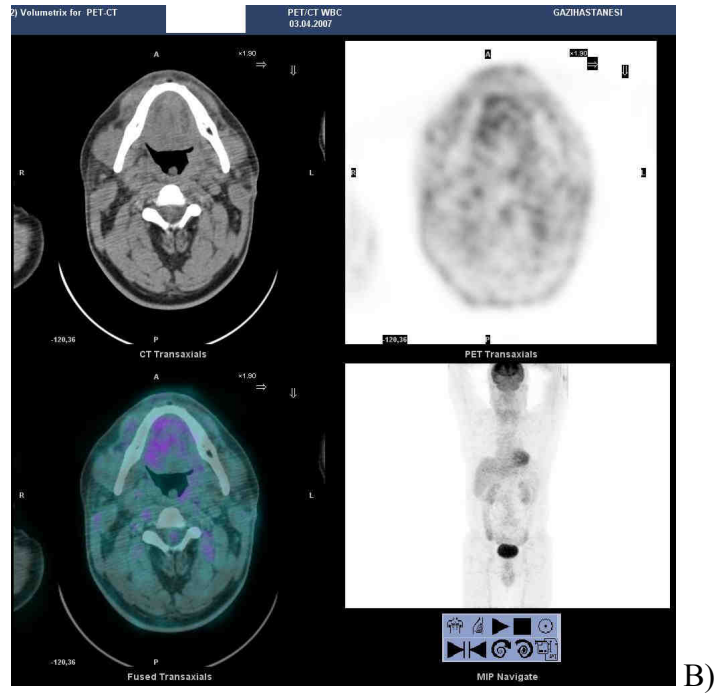
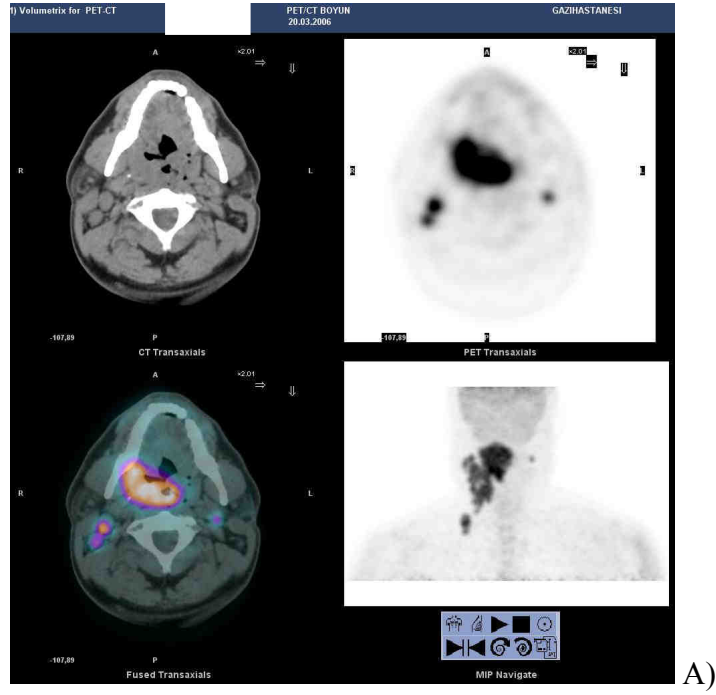
Resim 2: Klasik HL (NS tip) hastanın tedavi öncesi (A) ve 3 kür KT sonrası (B) çekilen PET-BT görüntüleri. A. Tedavi öncesi bilateral aksiler, mediastinal, çölyak lenf nodlarında, kemiklerde, sağ akciğer üst lobdaki nodülde, karaciğerde artmış tutulum mevcuttur. B. Tedavinin erken döneminde çekilen PET-BT’de kemik ve mediastinal tutulumların kaybolduğu ancak karaciğer ve akciğerdeki tutulumların arttığı, servikal ve ingüinal lenf nodlarında yeni tutulumlar olduğu gözlenmiştir.

4.2.3. NHL'lı hastaların PET-BT sonuçları:

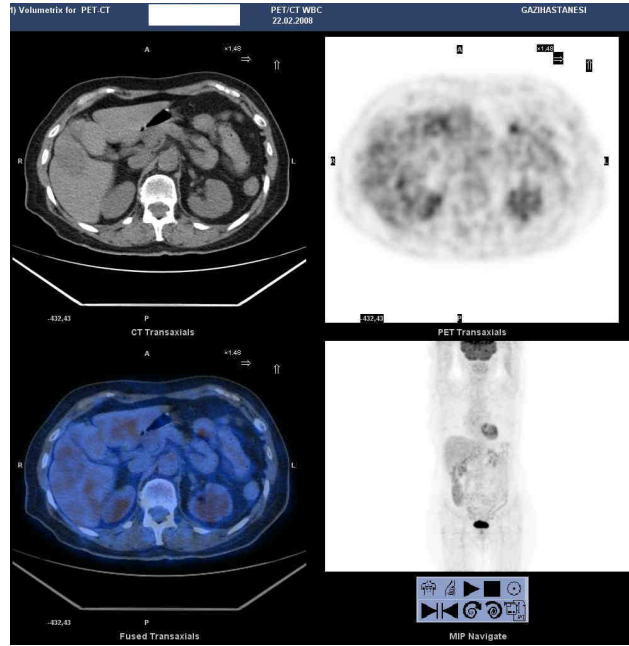
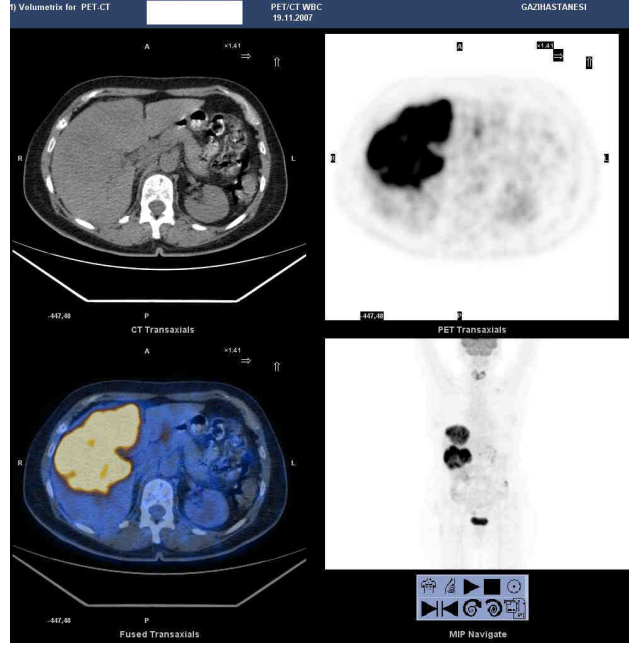
NHL'lı toplam 75 hastanın (28 Erkek, 47 kadın) çoğunluğunu DBBHL hastaları oluşturmaktadır (n=50, %66,7) (Tablo 11). Median yaş 56 (aralık 20-80)'dir. Diğer histopatolojik tipler: Marginal zone B hücreli lenfoma (%9,3), Folliküler lenfoma (%9,3), anaplastik large cell (%2,7), Periferik T cell lenfoma (%5,3), anjiyoimmünoblastik T cell (%1,3), Mantle cell (%2,7), T hücreli lenfoblastik (%1,3), nazal tip NK/T hücreli (%1,3). Hastaların %37,4'ünü evre I-II, %62,7 evre III-IV hastalar oluşturmaktadır. IPI skoru hesaplanmış ve hastaların %45,3'ü düşük, %37,3'ü orta, %17,3'ü yüksek riskli olarak saptanmıştır. Dalak tutulumu %20, bulky hastalık %33, B semptomları %57,3, LDH yüksekliği %40, ektranodal tutulum %74,7 hastada mevcuttu. Hastaların %90'nın performans statusu ECOG 0-2 idi. Primer kemoterapi rejimi %86,7 R-CHOP benzeri, %9,3 CHOP benzeri, %2,7 tek ajan rituksimab, %1,3 hyperCVAD olup tüm hastalar median 6 kür (aralık 4-8) KT almışlardır. Primer KT sonrası %86,7 CR, %8 PR, %1,3 PR, %4 PD yanıtları görülmüştür. Median 18 aylık takibin sonucunda 23 hastada (%30,7) nüks-progres gelişmiş, 5 (%6,7) hasta ex olmuştur. Primer KT sonrası çekilen PET3 sonucu %81,3 hastada negatif, 12 hastada (%16) hastada pozitif kalmıştır. Bir hastada (anaplastik ALK+ büyük hücreli lenfoma) 4 kür sonra çekilen PET-BT'de progresif hastalık bulguları mevcuttu ve hasta ex olmuştur. Yalnız rituksimab alan bir marginal zone lenfoma hastasında 4 kür sonra PET negatifleşmiş ve tekrar PET çekilmemiştir. PET3 pozitif kalan 12 hastanın yalnız birinde primer KT yanıtı tam yanıt olmuştur. Bu hasta mide DBBHL olup mide duvarında tedavi sonrası artmış tutulum sebat etmiş ancak endoskopik biopsi sonucu aktif tümör saptanmamıştır. Hastaların 6'sı kurtarma KT almış, 5 hasta YDT/OKİT tedavisine yönlendirilmiştir. Bu hastaların

3'ü tam remisyona girmiştir. PET pozitif 2 hasta folliküler lenfoma olup tedaviye parsiyel yanıt elde edilmiş ve halen asemptomatik ve tedavisiz izlenmektedir. DBBHL'lı bir hastada primer KT'e yanıt alınamamış ancak kemik tutulumlarına RT alırken (kurtarma KT almadan önce) ex olmuştur. Bir hastaya ileri yaş nedeniyle agresif tedavi yaklaşımına gidilmemiştir. Tedavi sonrası çekilen PET-BT sonuçları pozitif ve negatif olan NHL'lı hastalar arasında NHL alt grup, yaş, IPI skoru, evre, primer kemoterapi, dalak, B semptomu, bulky hastalık, LDH yüksekliği, ektranodal tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($X^2 p>0,05$).

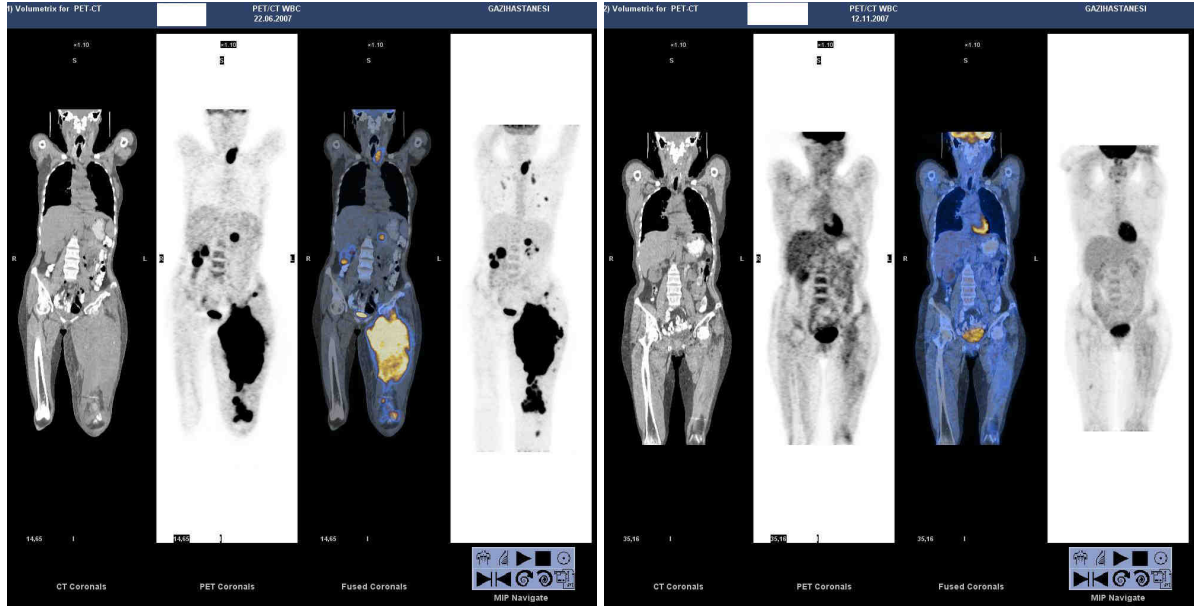
Resim 3 ve 4'de KT sonrası PET negatifleşen 2 hasta (DBBHL) ve resim 5'de KT sonrası CR ancak 6. ayda nüks olup YDT/OKİT'e gönderilen bir hastanın (DBBHL) PET-BT görüntüleri verilmiştir. Resim 6'da yaygın GIS tutulumları olan bir mantle hücreli lenfoma hastasında HyperCVAD öncesi ve 3 kür sonrası çekilen PET-BT görüntüleri verilmiştir. Hasta tedaviye tam yanıt vermiştir. Resim 7'de folliküler lenfomalı bir hastanın (Evre IVBS) tedavi öncesi ve 6 kür R-CVP sonrası çekilen PET-BT görüntüleri mevcuttur (Tedavi sonrası tiroid sağ loda patolojik FDG tutulumu olan nodüle USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biopsisi yapılmış ve patoloji sonucunda malignite saptanmamıştır.). Resim 8 'de marginal zon B hücreli lenfomalı bir hastanın (Evre IVB) tedavi öncesi ve 6 kür R-CVP sonrası çekilen PET-BT görüntüleri mevcuttur. Tedavi öncesi sağ orbita (Suv max=8,5), servikal ve mediastinal lenf noduların patolojik tutulum olup yapılan kemik iliği biopsisinde lenfoma infiltrasyonu saptanmıştır. Tedavi sonrası orbita ve baş boyun bölgesindeki tutulumlar kaybolmuş, mediastinal lenf nodularındaki tutulum sebat etmektedir (Suv max=7,5). Kemik iliği biopsisi negatif gelmiştir.



Resim 3. DBBHL'lı (Evre IIA) hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) PET görüntüleri. A. Tedavi öncesi uvula sağ yarıdan başlayıp ağız tabanında devam eden, nazofarinksli dolduran yumuşak doku kitlesinde (Suv max=13,6) ve servikal lenf nodlarında artmış tutulum izlenmektedir. B. KT ve RT sonrası patolojik tutulumlar kaybolmuştur.

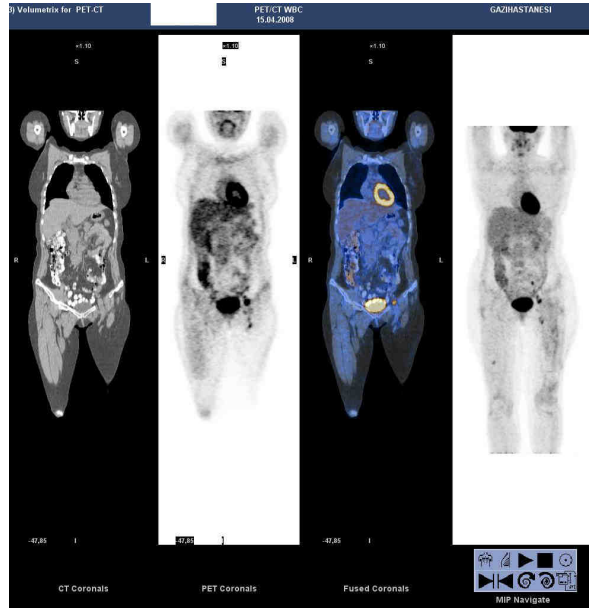


Resim 4. DBBHL'lı (Evre 4B) olan bir hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) PET görüntüleri. A. Servikal 5 ve 6 vertebralar, sol supraklavikular lenf nodu (Suv max=3,7), karaciğer (Suv max=23,5) L4 seviyesinde artmış tutulum izlenmektedir. B. Servikal bölgeye RT ve kemoterapinin 4. küründen sonra çekilen PET-BT'de karaciğerdeki tutulumun belirgin azaldığı (Suv max=3,9), servikal vertebralarda RT'e sekonder ılımlı tutulum olduğu gözlenmektedir.



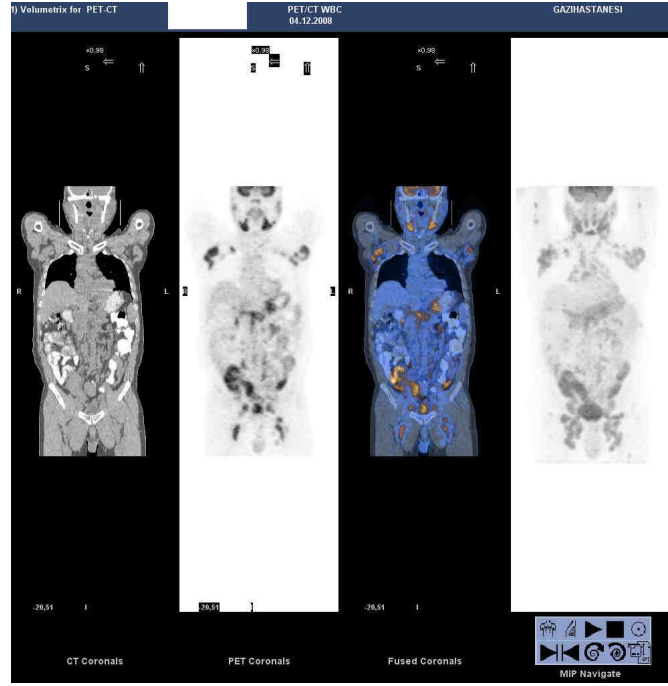
A)

B)

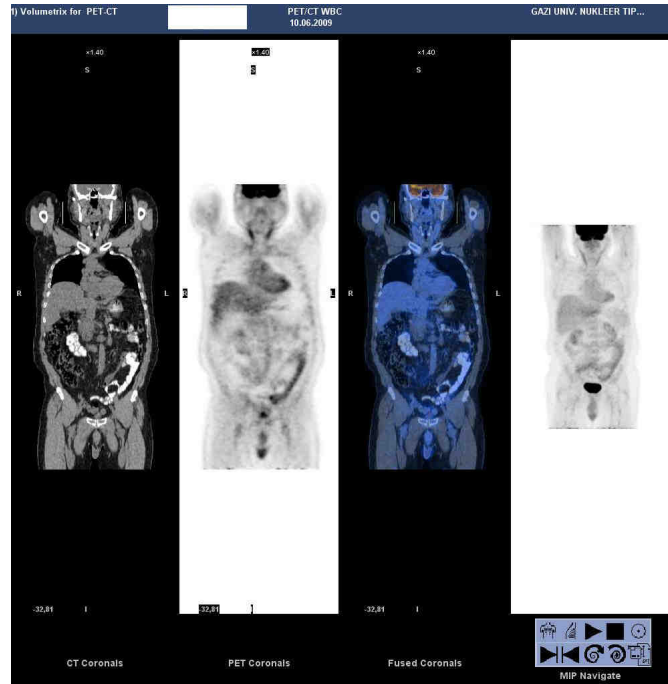


C)

Resim 5. DBBHL'lı (Evre IVB) bir hastanın Tedavi öncesi (A), tedavi sonrası (B), tedavi bitiminden 6 ay sonraki (C) PET-BT görüntüleri. A. Tedavi öncesi sol tiroid lobunu kaplayan substernal bölgeye uzanan kitlede (Suv max=9), akciğerlerdeki nodüllerde (Suv max=4,2), paraaortik lenf nodlarında (Suv max=8,5), sol kalçadaki kitlede (Suv max=19,6) artmış tutulum izlenmektedir. B. Kemoterapi sonrası patolojik tutulumlar kaybolmuştur. C. 6. ay kontrol PET'inde sol eksternal iliak, sol ingüinal, sağ uyluk anteriordaki nodüllerde artmış tutulum (Suv max=5,5) izlenmiştir.

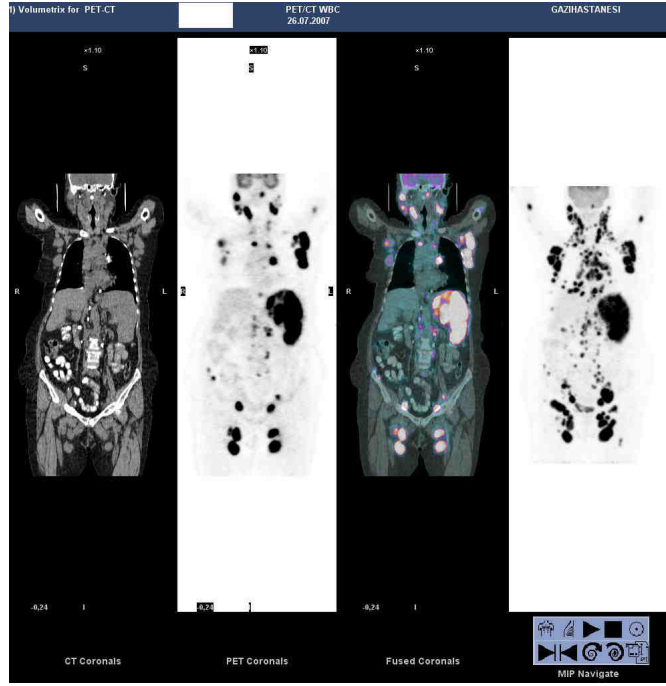


A)

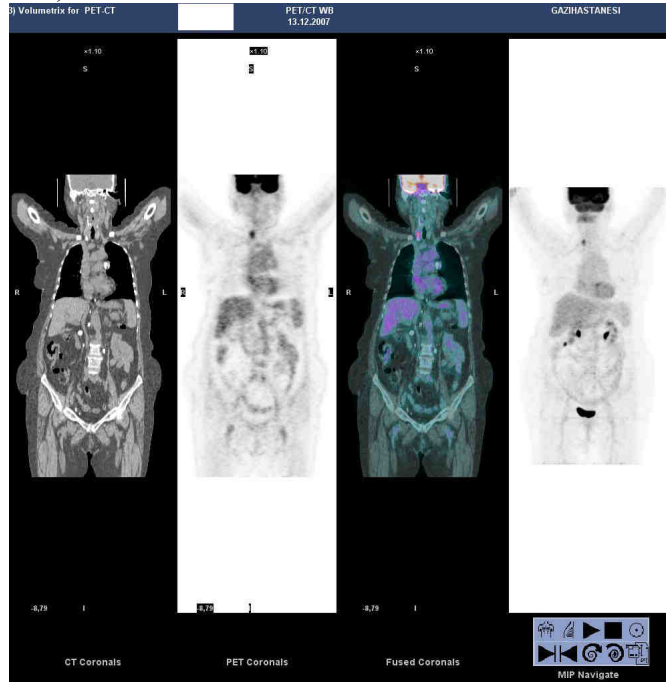


B)

Resim 6. Mantle hücreli lenfoma (Evre IVB) olan bir hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavinin 3. küründen sonra (B) çekilen PET-BT görüntüleri. A. Tedavi öncesi çekilen görüntülerde servikal, mediastinal, aksiller, abdominal lenf nodları, mide ve intestinal bölgede (mide için $Suv\ max=7$), dalakta artmış tutulum mevcuttur. B. Üç kür KT sonrası lenf nodlarının kaybolduğu, mide duvar kalınlığının düzeldiği gözlenmiştir.

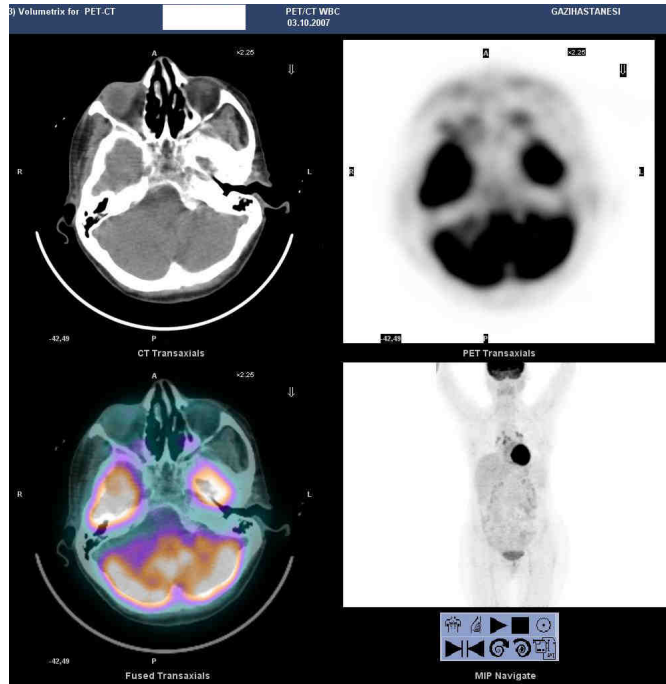
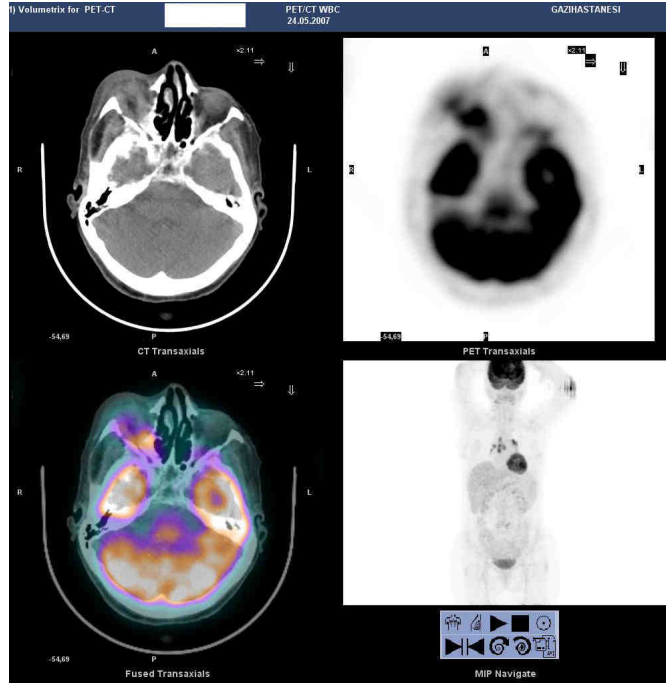


A)



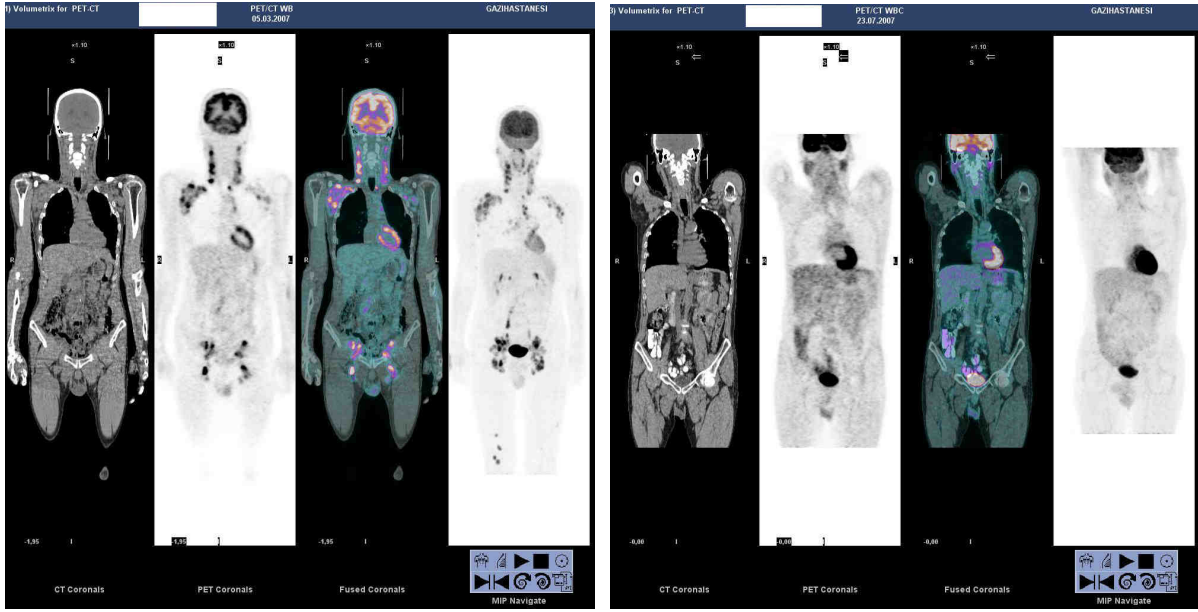
B)

Resim 7. Follküler lenfomalı (Evre IVSB) olan bir hastanın tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) PET-BT görüntüleri. A. Tedavi öncesi humerus diafizi komşuluğunda lenf nodunda, bilateral aksiller (Suv max=26,8), servikal, mediastinal, abdominal, ingüinal lenf nodlarında ve dalakta artmış tutulum mevcuttur. B. Tedavi sonrası patolojik tutulumların kaybolduğu ancak tiroid sağ lobdaki nodülde patolojik tutulum olduğu görülmektedir (Suv max=7).



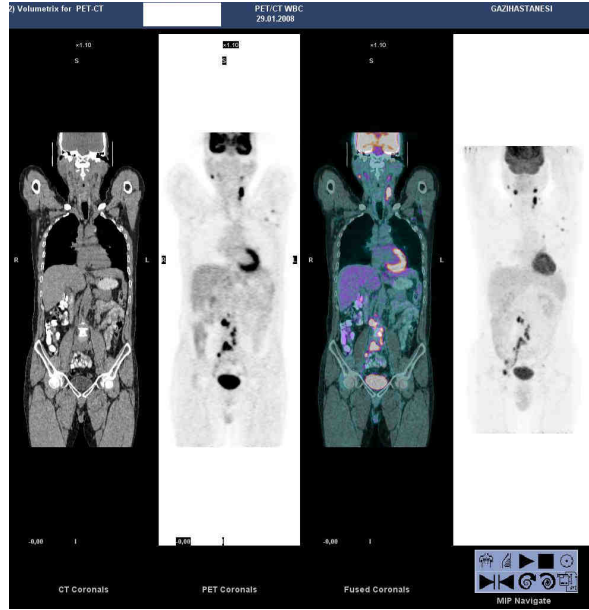
Resim 8. Marginal zon B hücreli lenfomalı bir hastanın (Evre IVB) tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası (B) çekilen PET-BT görüntüleri. A. Tedavi öncesi sağ orbita (Suv max=8,5), servikal ve mediastinal lenf nodlarında patolojik tutulum izlenmektedir. B. Tedavi sonrası orbita ve baş boyun bölgesindeki tutulumlar kaybolmuş, mediastinal lenf nodlarındaki tutulum sebat etmektedir (Suv max=7,5).

Resim 9’da Periferik T hücre lenfomalı (Evre IIISB) olan bir hastanın tedavi öncesi, tedavi sonrası, tedavi bitiminden 7 ay sonra çekilen PET-BT görüntüleri gösterilmiştir. Tedavi öncesi boyun, aksiler, hiler lenf nodları, sağ omuz eklemi cilt altı yumuşak doku, sağ popliteal, sağ uyluk bölgesinde cilt altı ve dalakta patolojik tutulumlar gözlenmiştir. Altı kür CHOP sonrası tüm patolojik tutulumlar kaybolmuştur. Ancak kontrol PET-BT’de servikal, hiler, paraaortik, bilateral iliak, ingüinal lenf nodlarında, dalak, karaciğer ve akciğerde, sağ gluteal bölgede artmış tutulumlar ortaya çıkmıştır. Hasta kurtarma KT almış ancak ex olmuştur. Resim 10’da T hücreli lenfoblastik lenfomalı (Evre III) bir hastanın tedavi öncesi ve hyperCVAD sonrası PET-BT görüntüleri verilmiştir. Tedavi öncesinde boyun, aksilla, bilateral eksternal iliak ve ingüinal lenf nodlarındaki patolojik tutulumların tedavi sonrası tamamen kaybolduğu gözlenmiştir.



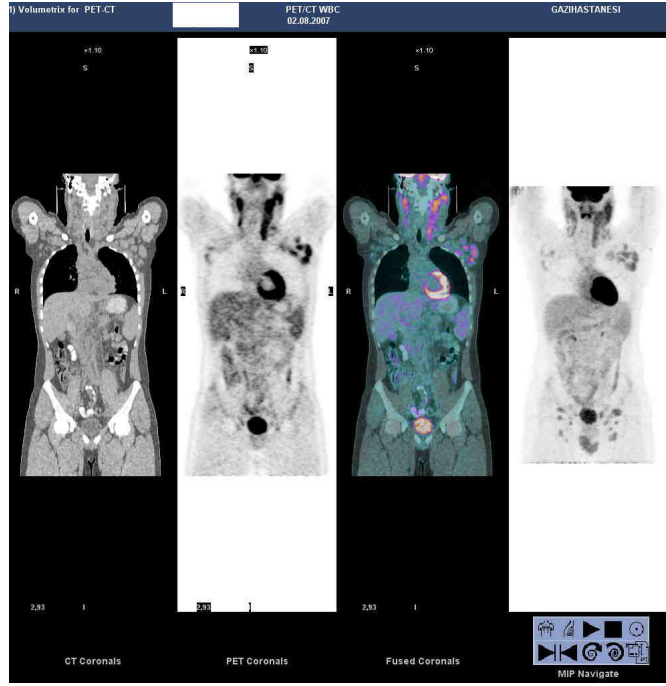
A)

B)

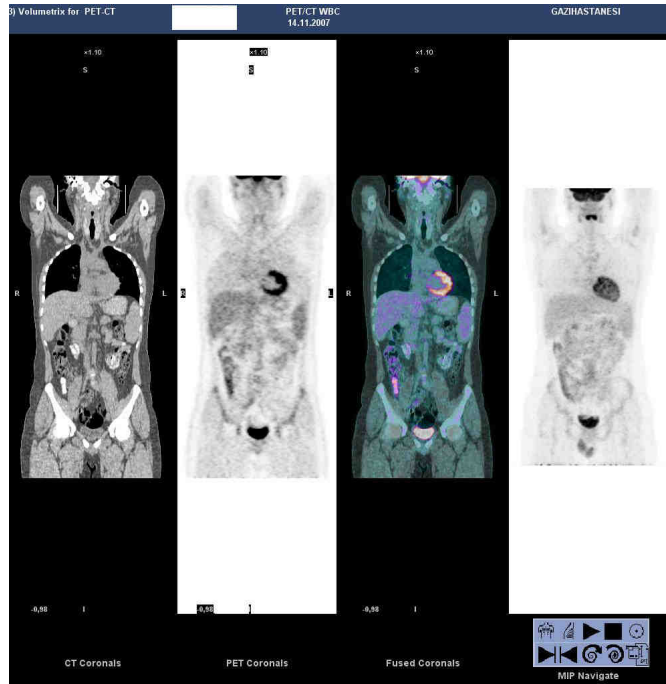


C)

Resim 9. Periferik T hücre lenfomalı (Evre IIISB) olan bir hastanın tedavi öncesi (A), tedavi sonrası (B) tedavi bitiminden 7 ay sonra (C) çekilen PET-BT görüntüleri. A. Tedavi öncesi boyun, aksiler, hiler lenf nodları, sağ omuz eklemi cilt altı yumuşak doku, sağ popliteal, sağ uyluk bölgesinde cilt altı ve dalakta patolojik tutulumlar gözlenmiştir. B. Tedavi sonrası tüm patolojik tutulumlar kaybolmuştur. C. Kontrol PET-BT’de servikal, hiler, paraaortik, bilateral iliak, ingüinal lenf nodlarında, dalak, karaciğer ve akciğerde, sağ gluteal bölgede artmış tutulumlar ortaya çıkmıştır.



A)



B)

Resim 10. T hücreli lenfoblastik lenfomalı (Evre III) bir hastanın tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) PET-BT görüntüleri. A. Tedavi öncesi boyun, aksilla, bilateral eksternal iliak ve ingüinal lenf nodlarında patolojik tutulum mevcuttur. B. Tedavi sonrası patolojik tutulumlar kaybolmuştur

Tablo 11: Non-Hodgkin lenfomalı hasta özellikleri.

Özellik	Sayı (n=75)	Yüzde (%)
Yaş (yıl) Median (Aralık)	56 (20-80)	
Cinsiyet		
Erkek	28	37,3
Kadın	47	62,7
NHL alt tip		
Diffüz Büyük B hücreli	50	66,7
Marginal zon B	7	9,3
Foliküler	7	9,3
Mantle hücreli	2	2,7
Periferik T hücreli	8	10,6
T hücreli lenfoblastik	1	1,3
Ann Arbor Evre		
Evre I	14	18,7
Evre II	14	18,7
Evre III	21	28
Evre IV	26	34,7
IPI skoru		
0	23	30,7
1	11	14,7
2	15	20
3	13	17,3
4	13	17,3
Dalak tutulumu		
Yok	60	80
Var	15	20
B Semptomları		
Yok	32	42,7
Var	43	57,3
Performans Durumu (ECOG)		
0	32	42,7
1	24	32
2	11	14,7
3	8	10,7
4	0	0
LDH yüksekliği		
Yok	45	60
Var	30	40
Bulky Hastalık		
Yok	50	66,7
Var	25	33,3
Ekstranodal tutulum		
Yok	19	25,3
Var	56	74,7

Primer Kemoterapi rejimi		
R-CHOP benzeri	65	86,7
CHOP benzeri	7	9,3
Rituksimab	2	2,7
HyperCVAD	1	1,3
Radyoterapi		
Almamış	46	61,3
Almış	29	38,7
Primer tedavi yanıtı		
CR	65	86,7
PR	6	8
SD	1	1,3
PD	3	4

4.2.4. DBBHL'lı hastaların PET-BT sonuçları:

NHL'lı hastaların %66,7'sini DBBHL hastaları oluşturmaktadır. Toplam 50 DBBHL'lı hastanın median yaşı 57 (aralık; 21-80) olup hastaların 19'u erkek, 21'i kadındır. IPI skorları %44 hastada 0-1, %32 hastada 2-3, %24 hastada 5-6 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %18 evre I, %22 evre II, %24 evre III, % 36 evre IV olup hastaların %86'sının performans statusu ECOG 0-2'dir. Hastaların %22'sinde dalak tutulumu, %62'sinde B semptomları, %82'sinde ektranodal hastalık, %42'sinde Bulky hastalık, %46'sında LDH yüksekliği mevcuttu. Hastaların tamamı primer KT rejimi olarak R-CHOP, median 6 (aralık 4-8) kür almıştı. DBBHL'lı hastaların özellikleri Tablo 12'de özetlenmiştir. Primer KT'nin 2-4. küründe PET-BT (PET2) çekilen 13 hastanın 11'inde erken PET sonucu negatif gelmiş, 2'sinde patolojik tutulum devam etmektedir. PET2 negatifleşen tüm hastaların tedavi bitiminde çekilen PET-BT sonuçları da negatif olup hastalar halen tam remisyondadır. Tedavinin ara döneminde çekilen PET sonucuna benzer olarak tedavi bitiminde de PET pozitifliği devam etmiştir. PET2 pozitif 2

hastadan biri kurtarma rejimi sonrası kök hücre naklini kabul etmemiş, diğer hastaya kurtarma tedavi sonrası YDT/OKİT yapılmış ve hasta tam remisyona girmiştir. Tedavi sonrası çekilen PET-BT (PET3), 42 hastada negatif 8 hastada pozitifdir. Primer KT sonrası PET3 pozitif 8 hastanın biri mide DBBHL olup endoskopik biopsi sonucu negatifdir. Kalan 7 hastanın tümü kurtarma KT almış, 3'ü YDT/OKİT sonrası tam remisyonda takip edilmektedir. Tedavi sonrası PET3 negatifleşen 2 hastada nüks görülmüş her ikisi de kurtarma KT almıştır. Biri tam remisyonda diğeri progresif hastalık olarak takip edilmektedir. Tedavi sonrası çekilen PET-BT sonuçları pozitif ve negatif olan DBBHL'lı hastalar arasında yaş, IPI skoru, evre, primer kemoterapi, dalak, B semptomu, bulky hastalık, LDH yüksekliği, ektranodal tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($X^2 p>0,05$).

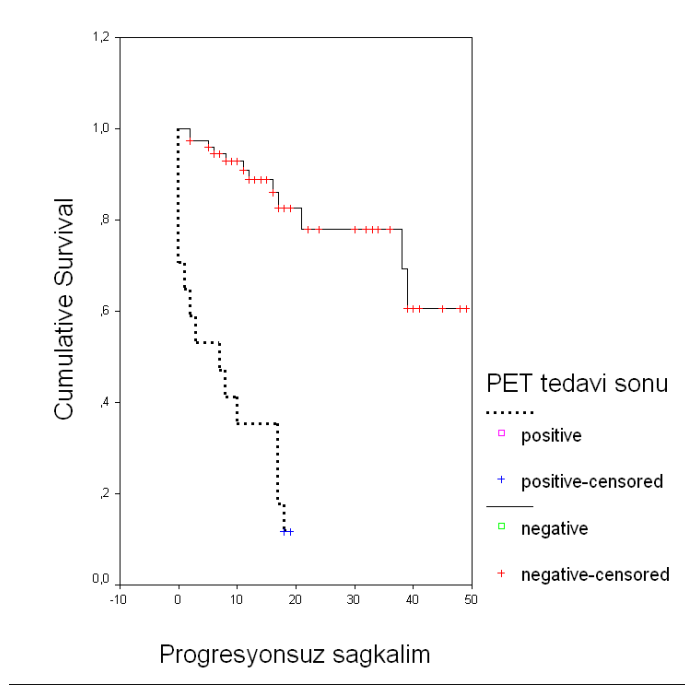
Tablo 12: Diffüz Büyük B Hücreli lenfomalı hasta özellikleri.

Özellik	Sayı (n=50)	Yüzde (%)
Yaş (yıl) Median (Aralık)	57 (21-80)	
Cinsiyet Erkek Kadın	19 31	38 62
Ann Arbor Evre Evre I Evre II Evre III Evre IV	9 11 12 18	18 22 24 36
IPI skoru 0 1 2 3 4	15 7 8 8 12	30 14 16 16 24
Dalak tutulumu Yok Var	39 11	78 22
B Semptomları Yok Var	19 31	38 62
Performans Durumu (ECOG) 0 1 2 3 4	24 12 7 7 0	48 24 14 14 0
LDH yüksekliği Yok Var	27 23	54 46
Bulky Hastalık Yok Var	29 21	58 42
Ekstranodal tutulum Yok Var	9 41	18 82
Primer Kemoterapi rejimi R-CHOP benzeri	50	100
Radyoterapi Almamış Almış	24 26	48 52
Primer tedavi yanıtı CR PR SD PD	44 4 0 2	88 8 0 4

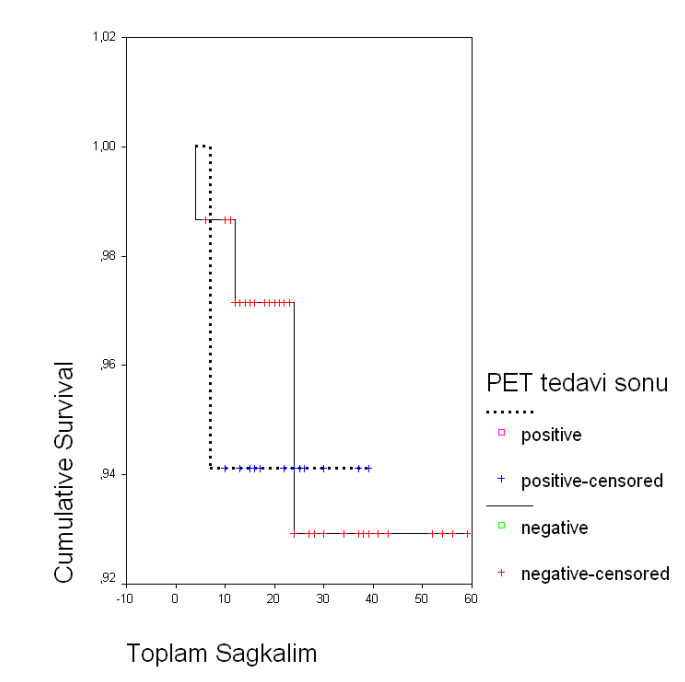
4.3. SAĞKALIM ANALİZLERİ:

Tüm hastalar için primer kemoterapi sonrası PET (PET3) sonucuna göre sağkalım analizleri yapıldı. PET3 negatif hastalar için 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla %88 ve %78 olup median PFS'ye ulaşamamıştır. PET3 pozitif hastalar için 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla %33 ve %11 olup, PET3 pozitif hastalar için median PFS 7 aydır (aralık 0-15 ay). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı PFS farkı vardır (log rank $p<0,00001$) (Grafik 1). PET3 negatif hastalarda 1 ve 2 yıllık OS oranları ise sırasıyla %97 ve %93, PET3 pozitif hastalarda 1 ve 2 yıllık %94'dür, median OS'ye her iki grupta da ulaşamamıştır. İki grup arasında anlamlı fark yoktur (log rank $p=0,82$) (Grafik 2). Tedavinin ara döneminde (2-4 kür KT sonrası) PET çekilen (PET2) sonucuna göre, 1 yıllık PFS oranı PET2 negatif hasta grubunda %82, PET2 pozitif hasta grubunda % 16 olup iki grup arasında PFS farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,00001$) (Grafik 3)

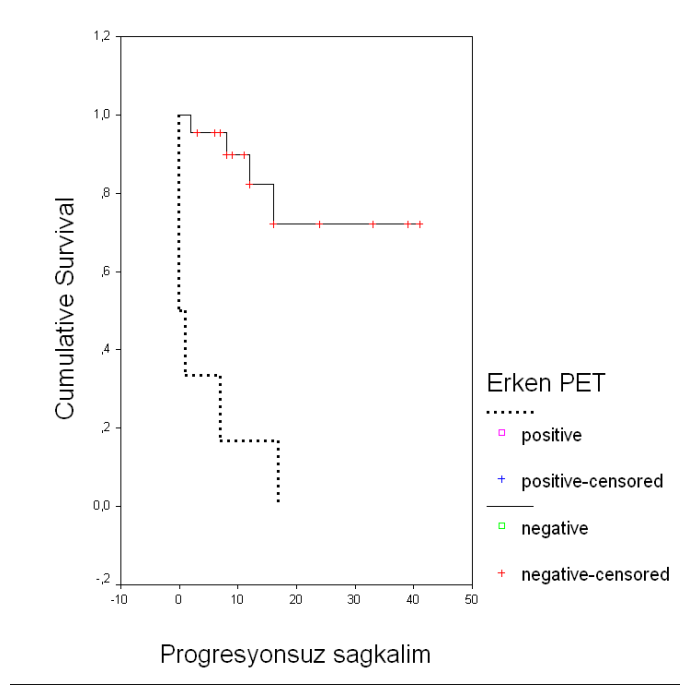
HL'lı hastalarda PET3 negatif ve pozitif olanlarda ölüm olmadığı için toplam sağkalım analizi yapılamamıştır. PET3 negatif HL'lı hastalarda 1 yıllık PFS oranı %90, PET3 pozitif hastalarda 1 yıllık PFS oranı %60 olup median PFS 15 ay (aralık 0-47)'dir. HL'lı hastalarda 2 grup arasında anlamlı fark vardır ($p=0,018$) (Grafik 4).



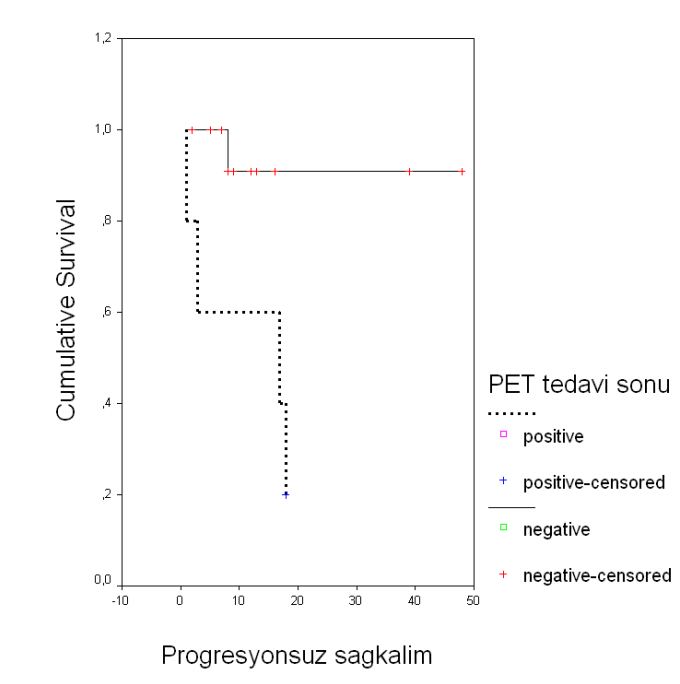
Grafik 1: Tedavi sonu PET'e göre PFS (Tüm hastalar)



Grafik 2: Tedavi sonu PET'e göre OS (Tüm hastalar)

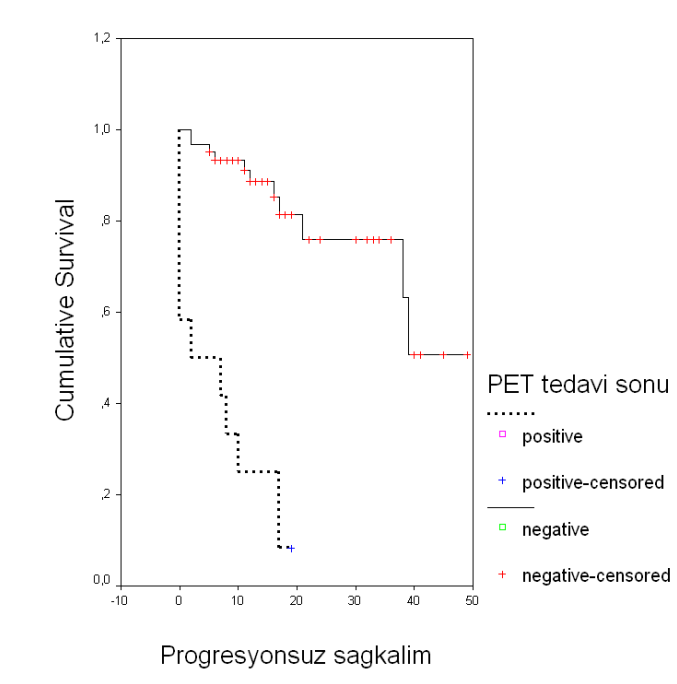


Grafik 3: Erken PET'e göre PFS (Tüm hastalar)

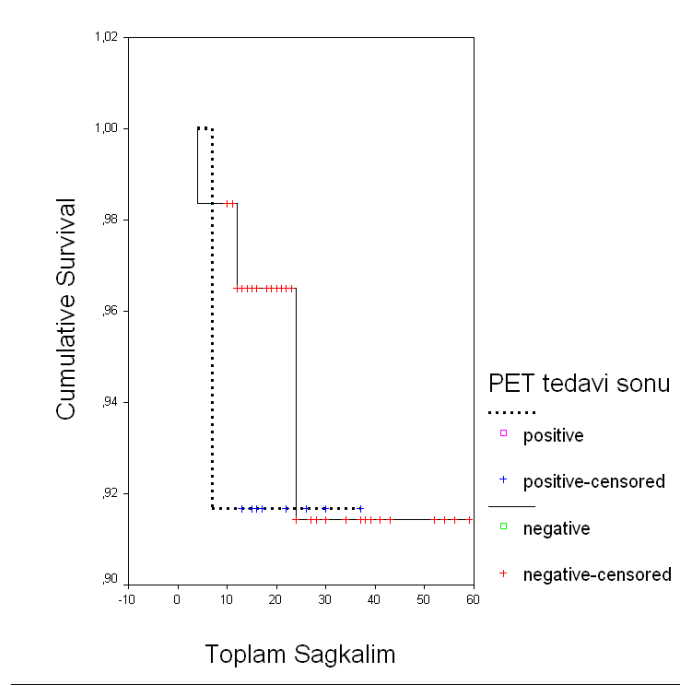


Grafik 4: Tedavi sonu PET'e göre PFS (HL için)

NHL'lı hastalar için PET3 negatif grupta 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla %88 ve %81 olup median PFS henüz ulaşamamıştır. PET3 pozitif grupta 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla %25 ve %8, median PFS 2 ay (aralık 0-14 ay)'dır. NHL'lı hastalarda PET3 pozitif ve negatif grup arasında anlamlı PFS farkı vardır (log rank $p < 0,00001$) (Grafik 5). NHL'lı hastalarda her 2 grupta da median OS'ye ulaşamamıştır. PET3 negatif grupta 1 ve 2 yıllık OS oranları %96 ve %91, PET3 pozitif grupta ise 1 yıllık OS oranı %91 olup 2 grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,7$) (Grafik 6).

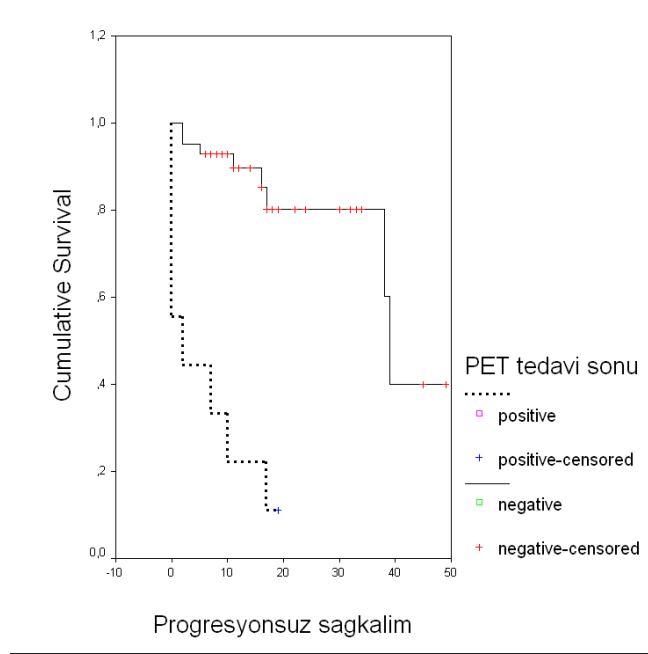


Grafik 5: Tedavi sonu PET'e göre PFS (NHL için)

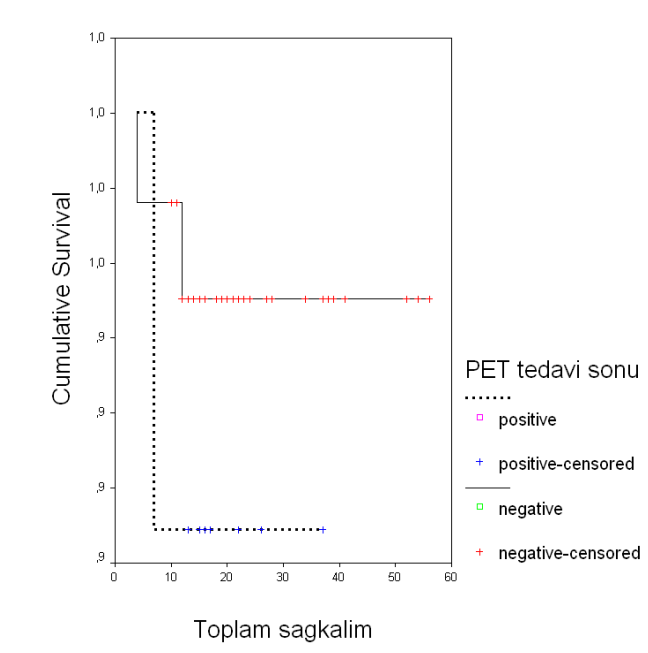


Grafik 6: Tedavi sonu PET'e göre OS (NHL için)

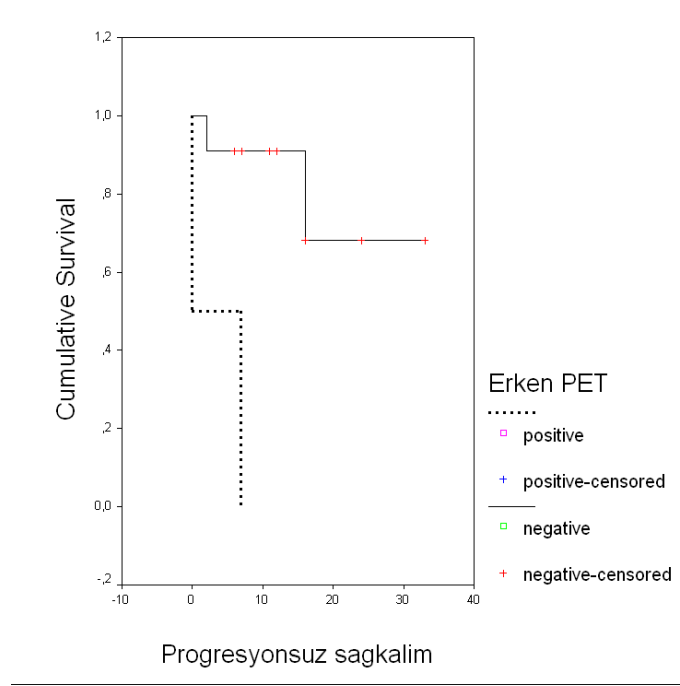
DBBHL'li hastalar için PET3 sonucuna göre sağkalım analizi yapılmıştır. PET3 negatif hastalar için 1 ve 2 yıllık PFS oranları % 89 ve %80, PET3 pozitif hastalar için 1ve 2 yıllık PFS oranları % 22 ve 11'dir. PET3 negatif hastalar için median PFS 39 ay (%95 CI: 37-41), PET3 pozitif hastalar için median PFS 2 ay (%95 CI: 0-8) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (log rank $p < 0,00001$) (Grafik 7). PET3 sonucuna göre toplam sağkalım analizleri sonucunda 1 yıllık OS oranı PET3 negatif hastalar için %95, PET3 pozitif hastalar için %88 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,47$) (Grafik 8). Her 2 grup hasta için median OS'ye ulaşılmamıştır. Erken dönemde çekilen ara PET sonucuna göre (PET2) sağkalım analizleri yapılmıştır. PET2 negatif hastalar için 1 ve 2 yıllık PFS oranları %80 ve 68, PET2 pozitif hastalar için %50 ve %0 olup 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (log rank $p=0,002$) (Grafik 9).



Grafik 7: Tedavi sonu PET'e göre PFS (DBBHL için)



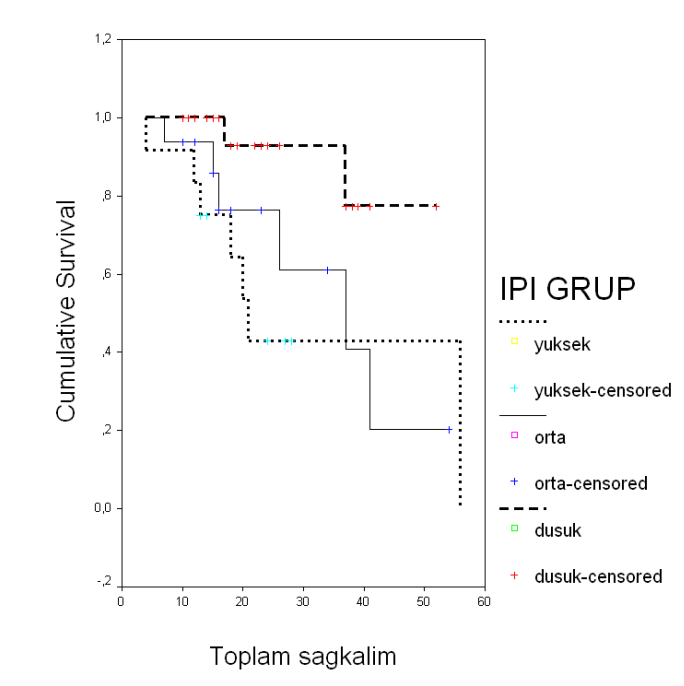
Grafik 8: Tedavi sonu PET'e göre OS (DBBHL için)



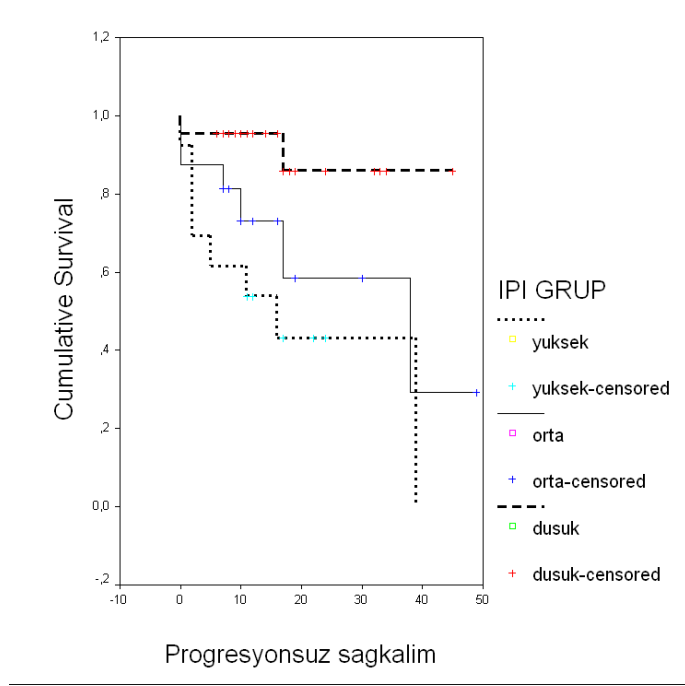
Grafik 9: Erken PET'e göre PFS (DBBHL için)

DBBHL'lı hastalarda prognozu etkileyebilecek diğer faktörlere göre sağkalım analizleri yapılmıştır. IPI skoruna göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmış ve gruplar arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,27$) (Grafik 10). IPI skoruna göre median PFS sürelerine bakıldığında düşük riskli grupta median PFS ulaşılamamış, orta ve yüksek riskli grupta sırasıyla 38 ay (%95 CI:7-69) ve 16 ay (%95 CI: 0-33) olup gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0,01$) (Grafik 11). Evre I-III hastalık ile evre IV hastalık arasında sağkalım farkı araştırılmış ve gruplar arasında median PFS 38 ay (%95 CI:8-68) ve 39 ay (%95 CI: 0-79) (log rank $p=0.14$) (Grafik 12) olup her iki grup için median OS'e ulaşılmamıştır ancak gruplar arasında OS farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,02$) (Grafik 13). Performans statusu (PS) ECOG 0-2 olan hastalar için 1 yıllık OS %97, ECOG 3-4

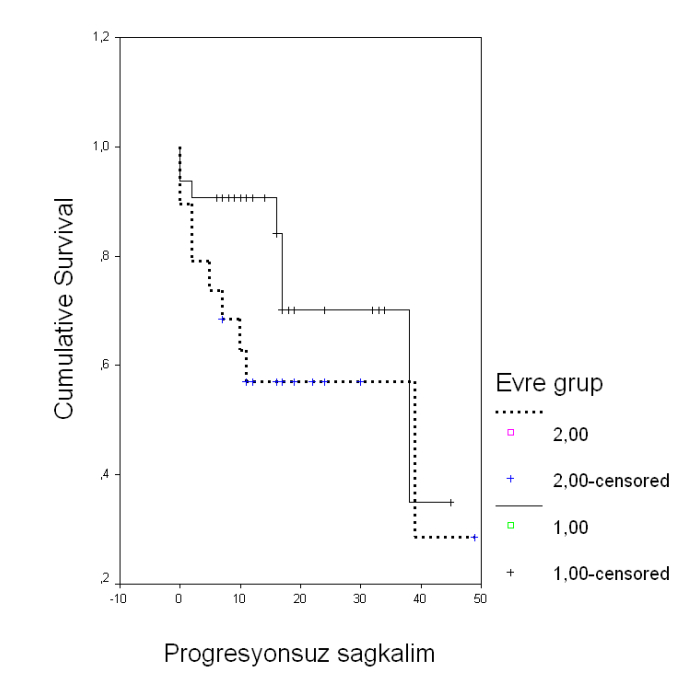
olan hastalar için %68 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,0039$) (Grafik 14). PS gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı PFS farkı saptanmamıştır ($p=0,08$) (Grafik 15). Laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliğinin sağkalıma etkisi araştırılmış ve median PFS LDH yüksekliği olmayan grupta 39 ay, LDH yüksekliği olan grupta 16 ay olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı PFS farkı saptanmıştır ($p=0,04$) (Grafik 16). Ancak LDH yüksekliği olan ve olmayan gruplar arasında OS farkı anlamlı değildir ($p=0,06$) (Grafik 17). Ekstranodal tutulum olan ve olmayan hastalar arasında PFS ve OS farkı anlamlı değildir ($p>0,05$) (Grafik 18ve19).



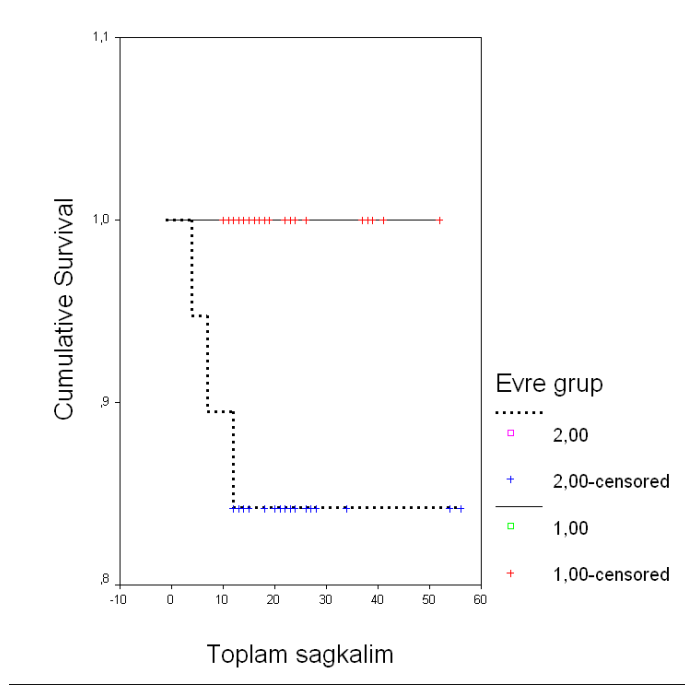
Grafik 10: IPI Grubuna göre OS (DBBHL için)



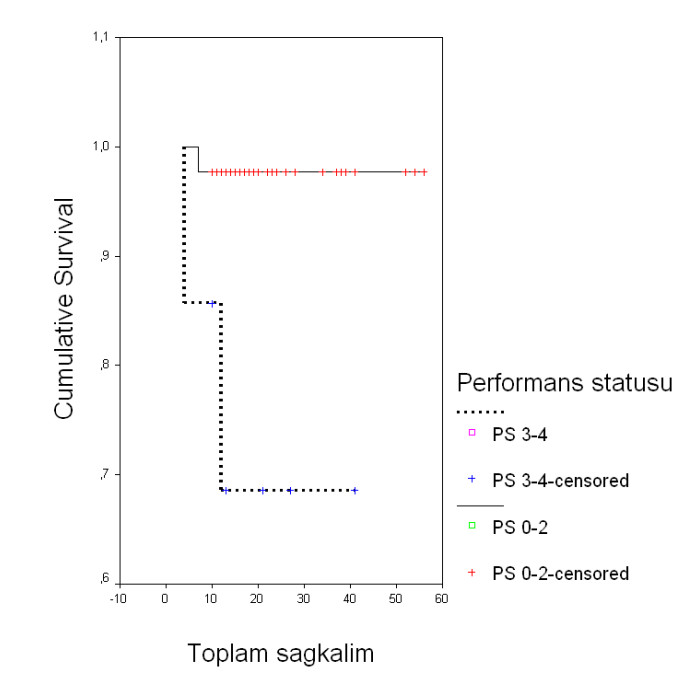
Grafik 11: IPI Grubuna göre PFS (DBBHL için)



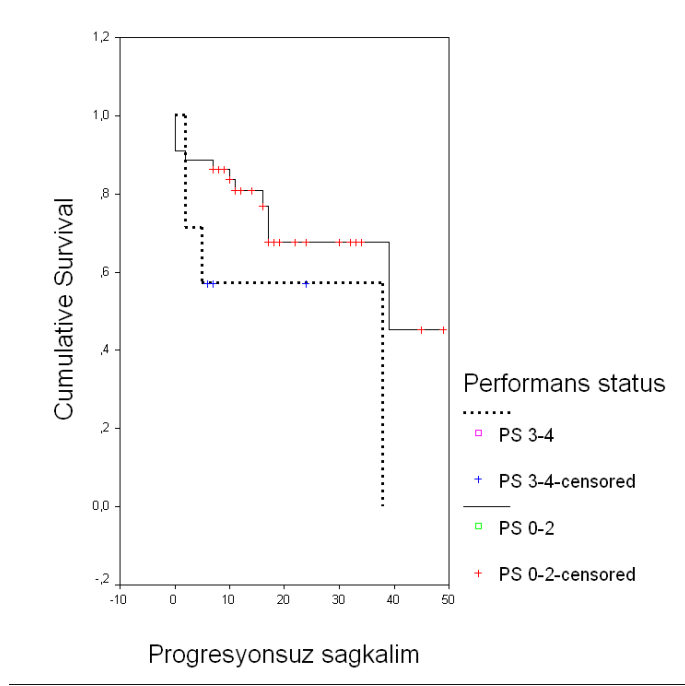
Grafik 12: Evre Grubuna göre PFS (DBBHL için)



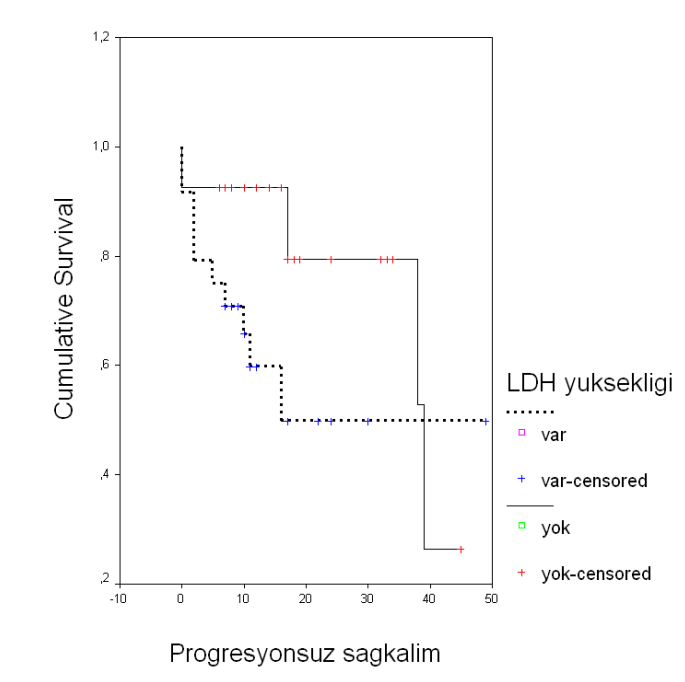
Grafik 13: Evre Grubuna göre OS (DBBHL için)



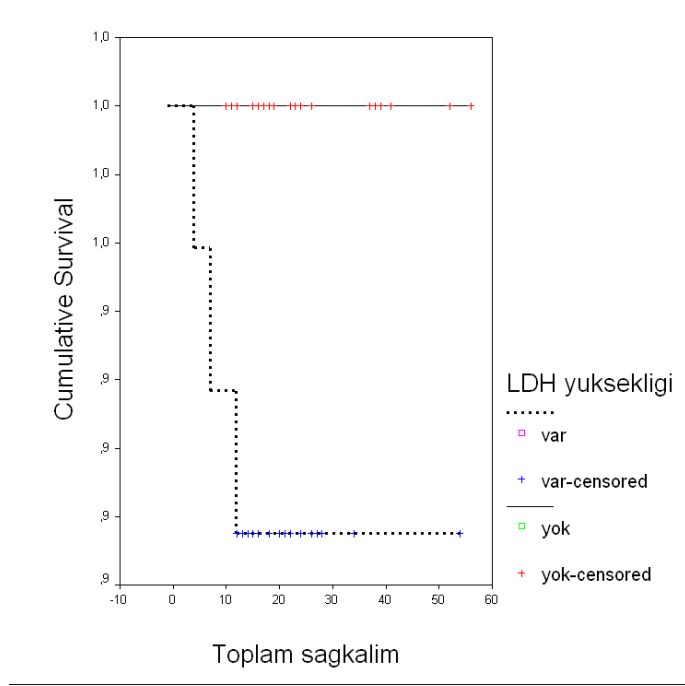
Grafik 14: Performans statusunu göre OS (DBBHL için)



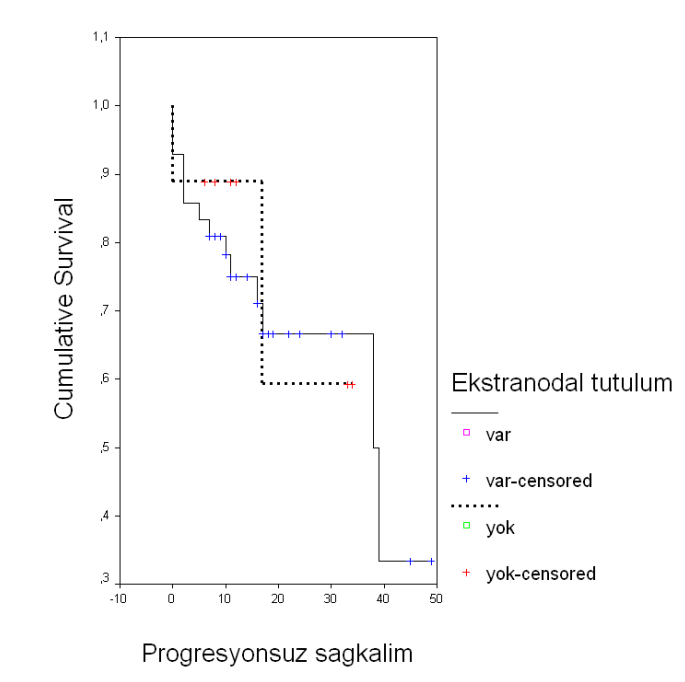
Grafik 15: Performans statusunu göre PFS (DBBHL için)



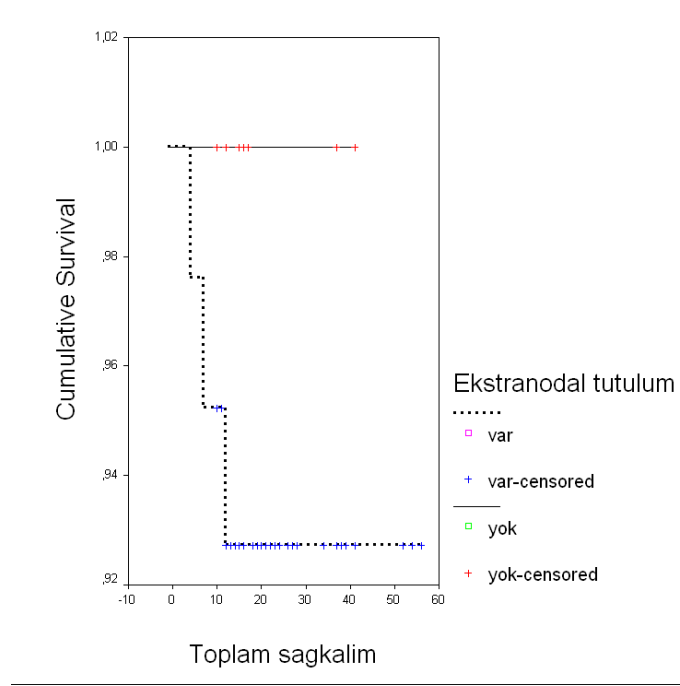
Grafik 16: Serum LDH düzeyine göre PFS (DBBHL için)



Grafik 17: Serum LDH düzeyine göre OS (DBBHL için)



Grafik 18: Ekstranodal tutulumuna göre PFS (DBBHL için)



Grafik 19: Ekstranodal tutulumuna göre OS (DBBHL için)

4.4. Çoklu Değişkenli Analiz Sonuçları:

Tüm hastalarda PFS için B semptomları, ekstranodal hastalık, bulky hastalık, dalak tutulumu, PS, LDH yüksekliği, evre ve PET3 sonuçlarını içeren değişkenlerle çoklu değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. Hastalık evresinin bağımsız bir değişkenden çok stratifiye edici bir faktör olarak alındığı bir modelde PET3 sonuçları B semptomları, ekstranodal hastalık, bulky hastalık, dalak tutulumu, PS, LDH yüksekliğinden bağımsız bir belirleyici faktördür ($p < 0,0001$). (Tablo 13)

NHL’li hastalar üzerinde B semptomları, ekstranodal hastalık, bulky hastalık, dalak tutulumu, PS, LDH yüksekliği, evre ve PET3 sonuçlarını içeren değişkenlerle çoklu değişkenli Cox regresyon analizi yapıldığında IPI skor grubu

ve PET3 sonucunun PFS üzerinde diğer faktörlerden bağımsız olarak etkisi olduğu gösterilmiştir (p=0,001 ve p<0,0001). Evreye göre stratifikasyon yapıldığında yine aynı değişkenler bağımsız belirleyici faktörlerdir. IPI grubuna göre stratifikasyon yapıldığında yalnız PET3 sonucu bağımsız belirleyicidir (p<0,00001) (Tablo 14)

DBBHL'lı hastalar için B semptomları, ektranodal hastalık, bulky hastalık, dalak tutulumu, PS, LDH yüksekliği, evre ve PET3 sonuçlarını içeren değişkenlerle çoklu değişkenli cox regresyon analizi yapıldığında tüm NHL'lı hastalara benzer olarak IPI skor grubu ve PET3 sonucunun PFS üzerinde diğer faktörlerden bağımsız olarak etkisi olduğu gösterilmiştir (p=0,001 ve p>0,0001). Ancak evreye göre stratifikasyon yapıldığında yalnız PET3 sonucunun PFS üzerinde bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (p=0,001). IPI grubuna göre stratifikasyon yapıldığında yalnız PET3 sonucu bağımsız belirleyicidir (p<0,00001) (Tablo 15)

Tablo 13. Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım için çoklu değişkenli analiz sonuçları (evre stratifiye edici değişken)

	Wald	Sig.	Exp (B)	%95 CI	
				Düşük	Yüksek
PET3	24,788	0,000	12,410	4,605	33,445

Dalak tutulumu, LDH yüksekliği, dalak tutulumu, ektranodal hastalık, bulky hastalık, B semptomları, IPI risk grubu, PS grubu önceki basamaklarda elenmiştir.
Sig: anlamlılık derecesi, Exp(B): Hazard Ratio, CI: güven aralığı.

Tablo 14. Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda progresyonsuz sağkalım için çoklu değişkenli analiz sonuçları

A: Multivariate cox regresyon (evre stratifiye edici değişken)					
	Wald	Sig.	Exp (B)	%95 CI	
				Düşük	Yüksek
IPI grup	6,351	0,012	3,660	1,334	10,038
PET3	25,014	0,000	23,048	6,740	78,820
B: Multivariate cox regresyon (IPI grup stratifiye edici değişken)					
PET3	25,294	0,000	15,530	5,333	45,225

Dalak tutulumu, LDH yüksekliği, ektranodal hastalık, bulky hastalık, B semptomları, PS grubu önceki basamaklarda elenmiştir.

Sig: anlamlılık derecesi, Exp(B): Hazard Ratio, CI: güven aralığı.

Tablo 15. Diffüz Büyük B hücreli lenfomalı hastalarda progresyonsuz sağkalım için çoklu değişkenli analiz sonuçları

A: Multivariate cox regresyon (evre stratifiye edici değişken)					
	Wald	Sig.	Exp (B)	%95 CI	
				Düşük	Yüksek
IPI grup	5,013	0,025	15,071	1,402	161,983
PET3	10,799	0,001	117,865	6,854	2026,850
B: Multivariate cox regresyon (IPI grup stratifiye edici değişken)					
PET3	14,698	0,000	23,661	4,694	119,256

Dalak tutulumu, ektranodal hastalık, bulky hastalık, LDH yüksekliği, B semptomları, PS grubu önceki basamaklarda elenmiştir.

Sig: anlamlılık derecesi, Exp(B): Hazard Ratio, CI: güven aralığı.

5. TARTIŞMA

Malign lenfomalar tüm malignitelerin yaklaşık %8'ini oluşturur (96). HL ve NHL'lı hastalar malign lenfomalar içinde klasifiye edilmekle beraber hastaların çoğunu NHL hastaları oluşturur. Tedavi genellikle kombinasyon kemoterapisi ve radyoterapiden oluşur. Sıklıkla tedavi küratiftir ancak bazen inflamatuvar durumlar hastalık progresyonu ile karıştırılabilir.

Yüksek grade NHL hastaları için CHOP gibi standart kemoterapi rejimleri ile hastalısız sağkalımda %50'den daha az artış sağlanmaktadır (146). Daha agresif kombine kemoterapi rejimlerinin CHOP'a üstünlüğü gösterilememiştir (31). Günümüzde CHOP rejimine Rituksimab eklenmesi ile tedavi sonuçlarında ilerleme kaydedilmiştir (42). Primer refrakter ya da relaps hastalarda kurtarma kemoterapisi ve YDT/OKİT ile kür şansı olabilir (147). Ancak yüksek doz tedavinin kötü prognozlu hastalarda başlangıçta verilmesi tartışmalıdır, çünkü bu grup hastalarda standart CHOP/R-CHOP rejimleri ile kür sağlanabilecek hastalar vardır (148, 149).

Erken evre HL hastaları için modern tedavi rejimleri ile kür şansı yüksektir. Erken ve ileri evre HL hastalarında riske dayalı tedavi ile minimal toksisite ve yüksek kür oranları elde edilebilir. Ancak ileri evre HL'da, prognoz daha kötü olup daha yoğun tedavilerle daha yüksek yanıt oranları elde edilmeye çalışılmaktadır (77). Kurtarma KT ve YDT/OKİT ile relaps-refrakter HL hastalarında prognoz daha iyiye gitmektedir. Riske dayalı tedavi için tedavi

esnasında mümkün olduğunca erken güvenilir prognozu belirleyici faktörler gerekmektedir.

Yüksek rezolüsyonlu BT ve MRI morfolojik değişiklikleri tanımlayabilen radyolojik yöntemlerdir. Bununla birlikte BT, malign ve fibrotik-nekrotik doku ayrımında yetersiz bilgi verebilir. MRI, malign doku, normal doku ve fibroziste farklı sinyal yoğunluğuna sahip olduğundan fibrozis ve lenfoma ayrımını yapabilir (64). T2 ağırlıklı görüntülerde aktif tümör yüksek sinyal yoğunluğuna sahipken fibrotik dokunun sinyal yoğunluğu düşüktür (150). Lenfomalı hastalarda tedavi sonuçlarını değerlendirmede MRI ile yüksek spesifite (%90) ancak düşük sensitivite (%45) bildirilmiştir (151).

Yapısal görüntüleme yöntemleri ancak anatomik yapıda bir bozulma ya da genişleme olursa tümörü düşündürür. BT ve MR bu morfolojik değişiklikleri tanımlar ancak tedavi sonrası klinik gidişi önceden belirleyemez. Anatomik yapılarıdaki değişiklikler yavaştır. Başlangıçta geniş olan tümör bölgeleri tedavi sonrası tümöral aktivite olmasa da fibrozis ve/veya tümör nekrozu oluşumuna bağlı olarak geniş kalabilir. İndüksiyon kemoterapisi sonrası çoğu lenfoma hastasında rezidüel kitle kalır ancak bunun ancak %20'den azında relaps gelişir (78). Persistan radyolojik anomalilerin olduğu bölgelerde relaps riski vücudun diğer bölgelerinden fazla değildir (152).

Ga 67 sintigrafisi rezidüel kitlede aktiviteyi göstermede MRI ile benzer sensitivite ve spesifiteye sahiptir (153). Lenfoma evrelendirmede sensitivitesi lokalizasyona bağlıdır: Torakal bölgede %96, abdomende %60, periferal

lezyonlarda %83 sensitiviteye sahiptir (154). Galyum hepatik tutulum sonrası bağırsaktan atılır, abdominal tutulumun değerlendirilmesinde fazla kullanılmaz. BT ile korelasyonu şarttır, çünkü düşük abdominal Ga 67 tutulumu rezidüel tümör işareti olabilir (155). Tedavi bitiminden sonra 6 ay içinde ön mediastende 25 yaşın altındaki genç hastalarda Ga 67 tutulumu rejenere olan timusa ait olabilir (156).

Son yıllarda 18F-FDG-PET lenfoma hastalarının değerlendirilmesinde giderek yaygınlaşan bir kullanım alanına sahip olmuştur. İyi rezolusyon ve fonksiyonel görüntüleme yöntemi olması nedeniyle, malign lenfomaların evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde BT, Ga 67 sintigrafisi ve kemik sintigrafisinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (109, 116, 157, 158, 159). Glikolizis kullanarak rezidüel dokuda tümöral aktiviteyi gösterir ve fibrozisten ayrımını sağlar.

FDG-PET'in tedavi sonrası aktif tümör-fibrozis ayrımında yüksek prediktif değeri olduğu bildirilmiştir (65, 159). FDG-PET ile BT'nin tedavi sonrası değerlendirmede karşılaştırıldığı toplam 54 HL ve NHL içeren çalışmada PET'in pozitif prediktif değeri BT'den yüksek bulunmuş (%100 vs %42) ve bu hastalarda relaps oranı yüksek 1 yıllık PFS oranı PET negatif hastalarda %86, PET pozitiflerde ise %0 olarak bildirilmiştir (63). Zinzani ve ark. tarafından 41 HL, 34 agresif NHL olmak üzere toplam 75 hastada tedavi öncesi ve standart induksiyon tedavi sonrası PET-BT sonuçları değerlendirilmiştir (78). Tedavi sonrası hastaların %79'u PET negatif olup, PET negatif hastaların hiçbirinde lokal nüks ya da progres gözlenmemiş, PET pozitif 16 hastanın 14'ü (%88) induksiyon

tedavi sonrası median 9 ay sonra nüks etmiştir. Otuz hasta PET negatif-BT pozitif olup hiçbirinde nüks-progres olmamıştır. PET pozitif-BT pozitif 11 hastanın tamamında nüks saptanmıştır. BT negatif-PET pozitif 5 hastadan yalnız biri (%20) tam remisyonda kalmış, 4'ünde (%80) cerrahi biopsi ile persistan hastalık kanıtlanmıştır. (78). Sonuçta HL ve agresif NHL'lı hastalarda histopatolojik değerlendirmeye kadar PET'in tedavi sonrası değerlendirmede güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır. Yanlış negatif sonuç olmayıp yalnız bir hastada yanlış pozitiflik saptanmıştır.

Bu çalışmada malign lenfomalı hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi sonrası PET-BT ile değerlendirilmiş ve tedavi sonrası PET-BT sonuçları ile hastaların sağkalım süreleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tüm lenfomalı hastaların çoğunluğu NHL olup; NHL'lı hastaların çoğunluğunu DBBHL, HL'lı hastaların ise NS tip oluşturuyordu. Median yaş 52,5, hastaların %43'ü evre I-II, %57'si evre III-IV idi. HL'lı hastalara daha genç ve erkek cinsiyette daha sık iken NHL'lı hastalarda median yaş 56, kadın/erkek 2/1 idi. İleri evre (evre III-IV) hastalık oranı NHL'da daha fazlaydı (%63 vs %36). IPI skoru NHL hastalarında hesaplandı ve %45,3 hastada IPI 0-1, %37,3 hastada 2-3, %17,3 hastada 4 olarak saptandı. Primer KT rejimi olarak NHL'lı hastaların çoğunluğu R-CHOP ya da CHOP benzeri, HL'lı hastaların tümü ABVD almışlardı. Tedavi genellikle 6 kür uygulanmıştı. Tüm hastalar tedavi öncesi PET-BT ile değerlendirildi. Hastaların %30'una primer kemoterapinin 2-4. küründen sonra PET-BT çekilmişti (PET2).

Tedavi bitiminden sonra %97 hastada tedavi yanıtı PET ile değerlendirildi (PET3).

Çalışmamızda tedavi sonrası FDG-PET-BT ile malign lenfomalı 105 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların takip süresi 1 yıldan uzun olan 94 hastalık bölümü ile istatistiksel analizler yapılmıştır. Median 18 aylık takip süresi (aralık, 4-59 ay) sonucunda hastaların %30'una ara dönemde, %97'sine PET-BT tedavi sonunda çekildi. Tedavi arasında 22 hastada (%23,4) PET negatif olup, tedavi bitiminden sonra 75 hastada (%79,8) PET negatifleşmiştir. Tedavi sonrası PET (PET3) pozitif kalan 17 hastanın (5 HL, 12 NHL) 15'inde (%88) progres-relaps gelişmişti. Tedavi sonrası PET pozitifliği sebat eden 2 hasta ise takipte tam remisyona girmişti. Bu hastalardan biri mide DBBHL idi, midedeki tutulum sebat etmesine rağmen alınan endoskopik biopsi sonucunda lenfoma ile uyumlu bulgu saptanmamış, kemik tutulumları olan diğer HL hastasında ise RT uygulanmış ve kontrol PET'leri negatifleşmişti. Tedavi sonrası nüks-progres gelişen toplam 28 hastanın (HL:5, NHL:23) 15'inde (%53,6) PET3 pozitif olup, tedavi sonrası çekilen PET3 negatifleşen 75 hastanın 12'sinde (%16) takip sonrası nüks gelişmişti. PET pozitifliği literatürle uyumlu olarak %88 hastada nüks-progres gelişiminin habercisiydi. PET negatif hastalar ise %84 oranında tam remisyonda kalmışlardı.

Tedavi sonrası yüksek pozitif prediktivite bildirilen çalışmaların en önemli sınırlamaları kısa takip süresi ve HL ile NHL grubunun karışık olmasıdır. Zinzani ve Jerusalem ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda median sağkalıma

ulaşlamamıştır ancak 1 yıllık PFS oranı PET negatif grupta anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (63, 78). Benzer şekilde çalışmamızda median sağkalıma ulaşlamamış ancak PET pozitif grupta relaps oranı yüksek bulunmuştur. PET3 negatif hastalar için 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla %88 ve %78 olup median PFS'ye ulaşlamamıştır. PET3 pozitif hastalar için 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla %33 ve %11 olup, PET3 pozitif hastalar için median PFS 7 aydır (aralık 0-15 ay). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı PFS farkı vardır (log rank $p < 0,00001$). Bir yıllık OS oranları PET3 negatif ve pozitif hastalarda sırasıyla %97 ve %94'dür, median OS'ye her iki grupta da ulaşlamamıştır. İki grup arasında anlamlı fark yoktur (log rank $p = 0,82$). Takip süresinin kısa olması nedeniyle toplam sağkalım farkının istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı düşünölmüştür.

Lenfoma tipi, histopatolojik alt tip, HL için iyi prognoz belirleyici faktörler, NHL için IPI skoru, tedavi modalitesindeki farklar nedeniyle tüm malign lenfomalı hastalar için tedavi sonrası PET'in en önemli prognostik gösterge olduğunu ispatlamak zordur. Çalışmamızda HL ve NHL hastalarına ait PET sonuçları ve sağkalım ile ilişkisi ayrı ayrı değerlendirilmiştir. PET pozitif NHL'lı 12 hastanın 11'inde nüks-progres gelişmiştir. Nüks eden hastaların %82'si evre III-IV ve kötü prognostik özelliklere sahipti. Nüks eden 23 hastanın 12'sinde PET3 negatiftir. Pozitif prediktif değer NHL hastaları için %91 olup NHL'lı hastalar için PET3 negatif grupta 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla %88 ve %81 olup median PFS'e henüz ulaşlamamıştır. PET3 pozitif grupta 1 ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla %25 ve %8, median PFS 2 ay (aralık 0-14 ay)'dır. NHL'lı

hastalarda PET3 pozitif ve negatif grup arasında anlamlı PFS farkı vardır (log rank $p < 0,00001$). NHL'lı hastalarda her 2 grupta da median sağkalıma ulaşılammamıştır. PET3 negatif grupta 1 ve 2 yıllık OS oranları %96 ve %91, PET3 pozitif grupta ise 1 yıllık OS oranı %91 olup 2 grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,7$).

Spaepen ve ark tarafından NHL'lı hastalarda primer kemoterapi öncesi ve sonrası FDG-PET'in konvansiyonel diagnostik yöntemlere üstünlüğü araştırılmıştır. Çalışmamıza benzer olarak hastaların çoğunu DBBHL'li hastalar oluşturmuştur (139). Primer KT sonrası PET negatifleşen 67 hastanın 37'si DBBHL, 39'u evre III-IV olup bu hastaların 56'sı yaklaşık 2 yıl progresyonsuz olarak takip edilmiştir. PET negatif 11 hastanın 4'ü evre IV olup kemik iliği ve menengial yayılım nedeniyle nüks etmişler, kalan 6 hastada önceden tutulu nod bölgelerinde nüks gözlenmiştir. PET pozitif 26 hastanın tümünde relaps gelişmiş, bu grup hastaların %50'si evre IV ve %50'si DBBHL'lı hastalardır. PET negatif hastalarda median PFS pozitif gruba göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (653 gün vs 73 gün).

Çalışmamızda PET negatif olup sonradan nüks eden hastaların çoğunluğunun Evre III-IV ve ektranodal tutulumları olan hastalar olduğu gözlenmiştir. Kemik ve santral sinir sistemi nüksü 3 hastada görülmüştür. Benzer şekilde PET negatif hastalarda 1 ve 2 yıllık PFS oranları pozitif gruba kıyasla anlamlı olarak yüksektir. PET3 pozitif hastaların median 7 ay sonra progres olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında, malign lenfomalı hastalarda primer

tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde konvansiyonel yöntemlere göre PET-BT'nin daha üstün ve güvenilir olduğu sonucuna varılabilir. Yanlış pozitif sonuçları önlemek için KT bitiminden en az 1 ay, radyoterapi bitiminden en az 3 ay sonra PET çekilmesi önerilmektedir. Tedavi sonrası çekilen PET-BT yalnız tedavi yanıtı ile ilgili değil hastanın prognozu hakkında da bilgi verir. Ancak tedavi sonrası PET negatifleşen hastaların bir kısmında geç relapsların görülmesi, PET'in minimal rezidüel hastalığı ve geç relapsları her zaman ekarte edemeyeceğini gösterir.

Primer kemoterapiden bir gün sonra bile FDG tutulumunun azalması erken tedavi yanıtını değerlendirmede PET'in kullanımına yol açmıştır (124). Erken tedavi cevabını değerlendirme 20 malign lenfomalı (agresif NHL:17, HL: 3) hastayı içeren bir çalışmada tedavi öncesi ve 1-2 siklus KT sonrası hastalar PET-BT ile değerlendirilmiş, 24 aylık klinik gidişi tahmin etmede 1-2 siklus sonrası PET-BT'nin sensitivitesi %87,5, spesifitesi %50 bulunmuştur (125). Pozitif prediktif değer %62,5 olup düşük bulunmakla beraber, tedaviye yanıt veren hastalarda SUV değerinde yanıt vermeyenlere göre daha yüksek oranda düşüş olmuştur. Kostakoğlu ve ark. tarafından yapılan 30 malign lenfomalı (17:NHL, 13:HL) hastada tedavi öncesi, 1 kür sonra ve tedavi bitimi sonrası çekilen PET-BT sonuçları değerlendirilmiş, 1 kür sonra tedavi sonrasında ve tedavi bitiminde PET pozitif olguların daha kısa progresyonsuz (median 5 ay ve 0 ay) ve toplam sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir (126). Ayrıca, bir kür sonra çekilen PET'in sensitivite ve pozitif prediktif değeri tedavi bitiminde çekilen PET'e göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%82 vs %45.5 ve %90 vs

%83). Yanlış negatif sonuç verme oranı 1-2 siklus sonrası ve tedavi bitiminden sonra çekilen PET'de %15 ve %36 bulunmuştur (126). Kostakoğlu ve ark tarafından yapılan bu çalışmada daha yüksek sensitivite ve pozitif prediktif değer bulunması PET tekniğindeki farklılıklar, hasta takip süresi ve tedavi modalitelerindeki farklılıklarla açıklanabilir.

Çalışmamızda tüm hastaların %29,8'ine (n:28) 2-4 siklus KT sonrası PET çekilmiş (PET2), primer KT bitiminden sonra erken ex olan bir hasta ve 4 kür KT sonrası PET negatifleşen bir hasta dışında tüm hastalara PET çekilmiştir (PET3). Tedavi arasında 22 hastada (%23,4) PET negatif olup, tedavi bitiminden sonra 75 hastada (%79,8) PET negatifleşmiştir. Erken tedavi cevabını değerlendirmek üzere PET-BT çekilen toplam 28 hastanın 22'sinde PET negatifleşmiştir. PET2 pozitif 6 hastanın biri ex olmuştur. Dört hasta yüksek doz tedaviye yönlendirilmiş, bir hasta folliküler lenfoma olup hastalık stabil ve asemptomatik seyretmiştir. Tedavinin erken döneminde PET negatifleşen 22 hastadan birinde tedavi bitiminde PET pozitifliği olmuş, hastalık nüks etmiştir. Diğer 21 hastada PET2 ile uyumlu olarak PET3 negatif gelmiştir. PET2 pozitif hastaların biri PET3 çekilemeden ex olmuş, diğerlerinde tedavi bitiminde çekilen PET sonuçları da pozitif gelmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda erken dönemde çekilen PET tedavi yanıtını belirlemede önemli bir prognostik bir faktör olup PET2 negatif gruptaki 1 hasta hariç tüm hastalarda, PET2 pozitif 6 hastanın tamamında tedavi bitimindeki PET sonuçları da (PET3) PET2 ile uyumlu gelmiştir. Çalışmamızda erken PET çekilen hasta sayısının azlığı, heterojenitesi ve takip süresinin median 18 ay ile

sınırlı olmasına rağmen literatürle uyumlu olarak 18 aylık klinik sonuçları belirlemede PET2'nin önemi doğrulanmıştır.

NHL'li hasta grubunun heterojen ve yüksek riskli ve yüksek gradeli hastaların daha kötü prognoza sahip olması nedeniyle agresif NHL hastalarında PET sonuçlarının ayrıca değerlendirilmesi gereklidir. Mikhael ve ark. tarafından FDG-PET'in prognostik önemini gösteren geniş çaplı prospektif bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 121 agresif NHL'lı (çoğunlukla high grade B lenfomalar) tedavi öncesi, 2-3 siklus sonrası PET-BT çekilmiş, hastalar PET negatif, minimal rezidüel aktivite ve PET pozitif hastalar olarak gruplandırılmıştır (127). Median 24.4 ay izlenen hastalarda 2-3 siklus sonrası PET-BT çekilmiş, erken PET'in PFS ve OS ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Evre, yaş, B semptomları, ektranodal hastalık, bulky hastalık ve erken PET sonuçlarını içeren çoklu değişkenli analiz sonucunda erken PET'in progresyonsuz ve toplam sağkalım için bağımsız bir belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır. PET pozitif 52 hastanın 37'sinde progresif hastalık gözlenmiş ve erken PET'den konvansiyonel yöntemlerle progresyonun ilk bulgusuna kadar geçen zaman 9,6 ay olarak bildirilmiştir. Tedavinin ara döneminde çekilen PET'in pozitif olduğu grupta yüksek relaps riski bu hastalarda tedavide erken değişiklik yapma gereğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda NHL'lı hastaların %68'ini DBBHL'lı hastalar oluşturuyordu, Primer KT'nin 2-4. küründe PET-BT (PET2) çekilen 13 hastanın 11'inde erken PET sonucu negatif gelmiş, 2'sinde patolojik tutulum devam

etmektedir. PET2 negatifleşen tüm hastaların tedavi bitiminde çekilen PET-BT sonuçları da negatif olup hastalar halen tam remisyondadır. PET2 pozitif hastalarda tedavi bitiminde de PET pozitifliği devam etmiştir. Tedavi sonrası çekilen PET-BT (PET3), 42 hastada negatif 8 hastada pozitifdir. Primer KT sonrası PET3 pozitif 8 hastanın biri mide DBBHL olup endoskopik biopsi sonucu negatifdir. Kalan 7 hastanın tümü kurtarma KT ve kök hücre nakline yönlendirilmiştir. Tedavi sonrası PET3 negatifleşen 2 hastada nüks görülmüş her ikisi de kurtarma KT almıştır. Tedavi sonrası çekilen PET-BT sonuçları pozitif ve negatif olan NHL'lı hastalar arasında yaş, IPI skoru, evre, primer kemoterapi, dalak, B semptomu, bulky hastalık, LDH yüksekliği, ektranodal tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca diğer prognostik faktörleri içeren çoklu değişkenli analizler sonucunda IPI skor grubu ve PET3 sonucunun PFS üzerinde diğer faktörlerden bağımsız olarak etkisi olduğu gösterilmiştir ($p=0,001$ ve $p<0,0001$). NHL'lı hastalarda PET3 negatif hastalarda 1 ve 2 yıllık PFS istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda PET2 yapılan NHL'lı hasta sayısı az olduğu için PET3 sonuçları ile çoklu değişkenli analiz yapılmış ve PET3'ün bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu saptanmıştır.

PET'in prognostik önemini vurgulamak için daha homojen gruplarla analiz yapmak gereklidir. Çalışmamızda 50 DBBHL'li hasta ile ayrıca sağkalım ve çoklu değişkenli analizler yapılmış ve hem erken dönem hem tedavi bitiminde PET negatif hastalarda PFS istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çoklu değişkenli analiz yapıldığında tüm NHL'lı hastalara benzer

olarak IPI skor grubu ve PET3 sonucunun PFS üzerinde diğer faktörlerden bağımsız olarak etkisi olduğu gösterilmiştir ($p=0,001$ ve $p>0,0001$). Daha geniş hasta grubu ile yapılan bir çalışmada benzer şekilde erken PET negatif hastalarda 2 yıllık PFS ve OS oranları anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş ve erken PET'in IPI skorundan bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (128).

Erken evre HL'lı hastalarda erken PET'in negatif prediktif değerinin yüksek olması zaten bu grup hastaların iyi prognoza sahip olması nedeniyle beklenen bir sonuçtur. Hutchings ve ark. tarafından 90 HL'lı hastanın 77'sine (%63 evre I-II, %38 hastada evre III-IV) 2-4 kür sonra ve tedavi bitiminde çekilen PET sonuçları incelenmiş ve 61 hastada PET2 negatif 16 hastada PET2 pozitif saptanmıştır (134). İki yıllık PFS PET2 negatif ve pozitif hastalarda sırasıyla %96 vs %0 bulunmuş, çoklu değişkenli analizlerde klinik evre ve ektranodal hastalıktan daha çok PET2'nin prognoz belirleyici bir faktör olduğu saptanmıştır. Hem erken hem ileri evre HL'da erken PET'in pozitif prediktif değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda HL'lı hasta sayısının az olması nedeniyle çoklu değişkenli analiz yapılamamıştır. Toplam sağkalım hesaplanamamış ancak 1 yıllık PFS oranları PET negatif grupta %90, PET pozitif grupta %60 bulunmuş ve PFS farkı anlamlı çıkmıştır ($p=0,018$). Tedavinin 2-4 kürü sonrası PET çekilen 6 hastanın 2'sinde PET3 sonuçları da pozitif olup hastalara kurtarma yüksek doz KT ve kök hücre nakli uygulanmıştır. PET2 negatif 4 hastanın tamamında PET3 negatif ve tam remisyona sağlanmıştır. PET3 pozitif 5 hastanın 4'ü kurtarma tedavisi ve kök hücre nakline gönderilmiştir. PET3 negatif hastaların tamamı tam remisyondadır. Sonuç olarak HL'lı hastalarda hem erken hem tedavi bitiminde

çekilen PET'in önemli bir prognostik belirteç olduğu söylenebilir. Ancak HL'da relapsların 1/3'ünün tanıdan 2 yıl ve daha uzun süre geçtikten sonra olması nedeniyle median takip süresinin 2 yıldan daha uzun olması gereklidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda malign lenfomalı hastalarda primer kemoterapinin erken döneminde ve tedavi bitiminden sonra çekilen PET-BT sonuçlarının hastalığın prognozu ile yakın ilişkisi olduğu, tüm hastalarda PET3 sonucunun diğer faktörlerden bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. Kısa takip süresi nedeniyle median sağkalıma ulaşamamıştır. PET3 negatif hastalarda 1ve 2 yıllık PFS oranları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Tedavi sonrası çekilen PET-BT sonucuna göre tedavi bitiminden sonra rezidüel dokunun aktif tümör-fibrozis-nekrozis ayrımı non-invazif olarak ve güvenilir şekilde yapılabilir. Tedavi sonrası çekilen PET-BT'nin negatifleşmesi tedavi yanıtını gösterir, bu hastalarda relaps oranı az ve progresyonsuz sağ kalım daha uzundur. Çalışmamızda tedavi sonrası PET negatifleşen hastaların %16'lık bir bölümünde relaps görülmesi PET'in minimal rezidüel hastalığı ve geç relapsları ekarte etmeyeceğini göstermiştir.

Tedavinin erken döneminde çekilen PET-BT'nin tedavi sonrası çekilen PET-BT sonuçları ile uyumlu olduğu, erken dönemde PET negatifleşen hastaların prognozlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir. Aksine tedavinin 2-4 kürü sonrası PET pozitifliği, yüksek nüks oranı ve daha kısa sağkalım ile ilişkilidir. Bununla birlikte erken PET sonucuna göre kurtarma kemoterapisi ve yüksek doz tedavi-kök hücre nakli gibi agresif tedavi gereksinimi olacak hastaların erken tespiti ve

tedavinin bu yönde değiştirilmesi için henüz literatürde veri yoktur. Erken PET pozitif olan hastaların bir kısmında tedavi sonrası PET negatifleşebilir. Konvansiyonel kemoterapi ve radyoterapi ile tam yanıt elde edilen bu grup hastaları erken PET sonucuna göre daha yoğun ve toksik tedavilere maruz bırakma riski vardır. Diğer yandan konvansiyonel kemoterapiye yanıt vermeyecek hasta grubunun erken belirlenmesi ile tedavi için zaman kaybının önüne geçilebilir. Bu riskleri en aza indirmek ve erken PET sonucuna tedaviye yön verebilmek için PET'in prognostik önemini araştıran homojen hasta gruplarını içeren daha geniş kapsamlı ve takip süreci uzun çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Facts&Figures 2002. Atlanta, Ga: American cancer Society; 2002.
2. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2003 Jul 12;362:139-46
3. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1087-97.
4. Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in Lymphoma. *J Nuc Med* 2006;47;1326-34
5. Wiedmann E, Baican B, Hertel A, Baum RP, Chow KU, Knupp B, 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.
6. Stolte M, Bayerdörffer E, Morgner A, Alpen B, Wündisch T, Thiede C, Neubauer A. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut*. 2002;50 Suppl 3:III19-
7. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:586-94.
8. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:89-94.
9. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet*. 1993;342:1514-6.
10. Coté TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 1997;73:645-50.

11. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, Look AT. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263:1281-4.
12. 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;93:3601-9.
13. Yunis JJ, Frizzera G, Oken MM, McKenna J, Theologides A, Arnesen M. Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma. A possible model for cancer. *N Engl J Med*. 1987;316:79-84.
14. 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;70:444-7.
15. Fifth International Workshop on Chromosomes in Leukemia-Lymphoma. Correlation of chromosome abnormalities with histologic and immunologic characteristics in non-Hodgkin's lymphoma and adult T cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 1987;70:1554-64.
16. 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;83:1460-6.
17. Johnson PW, Whelan J, Longhurst S, Stepniewska K, Matthews J, Amess J, et al. Beta-2 microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer*. 1993;67:792-7.
18. Friedberg JW, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: current status. *Oncologist*. 2003;8:438-47.
19. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31:1860-1.

20. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.
21. Foussard C, Desablens B, Sensebe L, François S, Milpied N, Deconinck E, et al. Is the International Prognostic Index for aggressive lymphomas useful for low-grade lymphoma patients? Applicability to stage III-IV patients. The GOELAMS Group, France. *Ann Oncol.* 1997;8 Suppl 1:49-52.
22. Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, Ribera JM, Conde E, Piris MA, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer.* 1998;82:567-75.
23. Moskowitz CH, Nimer SD, Glassman JR, Portlock CS, Yahalom J, Straus DJ, et al. The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:561-7.
24. Ansell SM, Habermann TM, Kurtin PJ, Witzig TE, Chen MG, Li CY, et al. Predictive capacity of the International Prognostic Factor Index in patients with peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:2296-301.
25. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104:1258-65.
26. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol.* 1996;14:1282-90.
27. Pendlebury S, el Awadi M, Ashley S, Brada M, Horwich A. Radiotherapy results in early stage low grade nodal non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol.* 1995;36:167-71.
28. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:1219-27.

29. Czuczman MS. CHOP plus rituximab chemoimmunotherapy of indolent B-cell lymphoma. *Semin Oncol.* 1999;26(5 Suppl 14):88-96.
30. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105:1417-23.
31. Friedberg JW, Neuberg D, Gribben JG, Fisher DC, Canning C, Koval M, et al. Combination immunotherapy with rituximab and interleukin 2 in patients with relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2002;117:828-34.
32. Davis TA, Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Williams ME, Weiner GJ, et al. Combination immunotherapy of relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma with rituximab and interferon-alpha-2a. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2644-52.
33. Ansell SM, Witzig TE, Kurtin PJ, Sloan JA, Jelinek DF, Howell KG, et al. Phase 1 study of interleukin-12 in combination with rituximab in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2002;99:67-74.
34. Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, Francis IR, Ross CW, Tuck M, et al. Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood.* 2000;96:1259-66.
35. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:2453-63.
36. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:3383-9.

37. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, et al; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006;108:4003-8.
38. Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:643-51.
39. Miller TP, LeBlanc M, Spier C, et al. SWOG. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin lymphomas:update of SWOG randomised trial (abstract). *Blood*. 2001;98(pt1):724a-725a. Abstract 3024.
40. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol*. 2004;22:3032-8.
41. 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. *N Engl J Med*. 1993;328:1002-6.
42. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-42.
43. 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. *J Clin Oncol*. 1994;12:1169-76.

44. 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. *J Clin Oncol.* 1999;17:3776-85.
45. 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;103:3684-8.
46. 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 Invest.* 2006;24:593-600.
47. 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). *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:i21-7.
48. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1998;16:3803-9.
49. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemester FB, Pro B, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* 2005;23:7013-23.
50. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs

- progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2005;105:2677-84.
51. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:694-704.
 52. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4867-74.
 53. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1999;93:3913-21.
 54. Sweetenham JW, Santini G, Qian W, Guelfi M, Schmitz N, Simnett S, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol*. 2001;19:2927-36.
 55. Hoelzer D, Baur K, Giagounidis A, et al. Short intensive chemotherapy with rituximab seems successful in Burkitt NHL, Mature B-ALL, and other high grade B-NHL (abstract). *Blood* 2003;102:11(abstract 236).
 56. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:15-36.
 57. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9:401-16.
 58. Ekstrand BC, Horning SJ. Hodgkin's disease. *Blood Rev*. 2002;16:111-7.
 59. Gutensohn N, Cole P Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1981;304:135-40.
 60. 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. *N Engl J Med.* 1995;332:413-8.

61. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, Hansmann ML, Hübner K, Franklin J, et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol.* 1997;151:1123-30.
62. 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. *Am J Pathol.* 1988;133:211-7.
63. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica.* 2001;86:266-73.
64. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood.* 1999;94:429-33.
65. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol.* 1999;10:1181-4.
66. Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, Sehlen S, Willich N, Rühl U, et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol.* 2001;19:2905-14.
67. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:6400-8.
68. Macdonald DA, Connors JM. New strategies for the treatment of early stages of Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:871-80.

69. 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. *J Clin Oncol.* 2007;25:3495-502.
70. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al; EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1916-27.
71. Nogová L, Reineke T, Eich HT, Josting A, Müller-Hermelink HK, Wingbermhühle K, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol.* 2005;16:1683-7.
72. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:630-7.
73. Edwards-Bennet SM, Moskowitz C, Jacobs J, et al. A non-stanford mature experience with stanford±RT regimen for locally advanced HL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:18-19.
74. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood.* 2004;104:3483-9.
75. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992;327:1478-84.

76. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:607-14.
77. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2386-95.
78. Zinzani PL, Fanti S, Battista G, Tani M, Castellucci P, Stefoni V, et al. Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2004;91:850-4.
79. la Fougère C, Hundt W, Bröckel 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:1417-25.
80. Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30 Suppl 1:S42-55.
81. Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med*. 2005;35:165-75
82. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:123-5.
83. Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol*. 1988;6:931-3
84. Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández-Maraver D, Coya J, Martín-Curto L. Positron emission tomography/computed tomography in the management of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2006;35:151-63.

85. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, Pescarmona E, Scaramucci L, Palombi F, et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients. *Blood*. 1999;94:3289-93
86. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1564-78
87. Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, Dohmen BM, Baumann C, Kopp A, et al. Comparison of 18FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep*. 2001;8:1393-9.
88. Ping L. Staging and classification of lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005;35:160-4.
89. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-314
90. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer*. 1999;35:1773-82.
91. Goerres GW, Kamel E, Heidelberg TN, Schwitter MR, Burger C, von Schulthess GK. PET-CT image co-registration in the thorax: influence of respiration. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:351-60.
92. Goerres GW, Burger C, Schwitter MR, Heidelberg TN, Seifert B, von Schulthess GK. PET/CT of the abdomen: optimizing the patient breathing pattern. *Eur Radiol*. 2003;13:734-9.
93. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:1244-53.

94. 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. *J Clin Oncol.* 2005;23:4652-61.
95. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579-86.
96. Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, Ito H, Macapinlac HA. FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls. *Radiographics.* 2005;25:191-207.
97. Yeung HW, Grewal RK, Gonen M, Schöder H, Larson SM. Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *J Nucl Med.* 2003;44:1789-96.
98. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:1393-8.
99. Weinblatt ME, Zanzi I, Belakhlef A, Babchych B, Kochen J. False-positive FDG-PET imaging of the thymus of a child with Hodgkin's disease. *J Nucl Med.* 1997;38:888-90.
100. Bakheet SM, Powe J. Benign causes of 18-FDG uptake on whole body imaging. *Semin Nucl Med.* 1998;28:352-358
101. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med.* 1992;33:1972-80.
102. Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30 Suppl 1:S117-27.
103. Sugawara Y, Fisher SJ, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. Preclinical and clinical studies of bone marrow uptake of fluorine-1-

fluorodeoxyglucose with or without granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1998;16:173-80.

104. Sugawara Y, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med.* 1999;40:1456-62.
105. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. In vitro assessment of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, L-methionine and thymidine as agents to monitor the early response of a human adenocarcinoma cell line to radiotherapy. *J Nucl Med.* 1993;34:773-9.
106. Goerres GW, Von Schulthess GK, Hany TF. Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions, and in changes resulting from treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:1337-43.
107. Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 2003;101:3875-6.
108. Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, Becherer A, Pfeffel F, Petkov V, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol.* 1999;10:1185-9.
109. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology.* 1998;206:475-81.
110. Schöder 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. *J Nucl Med.* 2001;42:1139-43.
111. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hänel A, Bredow J, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer.* 2004;90:620-5.

112. Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol.* 2006;17:117-22.
113. Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol.* 2006;135:293-302.
114. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology.* 2005;237:1038-45.
115. Núñez R, Rini JN, Tronco GG, Tomas MB, Nichols K, Palestro CJ. Correlation of hematologic parameters with bone marrow and spleen uptake in FDG PET. *Rev Esp Med Nucl.* 2005;24:107-12.
116. 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. *J Clin Oncol.* 1998;16:603-9.
117. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 2005;46:958-63.
118. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Dierickx D, Vandenberghe P, Thomas J, et al. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1693-701.
119. Kako S, Izutsu K, Ota Y, Minatani Y, Sugaya M, Momose T, et al. FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann Oncol.* 2007;18:1685-90.
120. Khong PL, Pang CB, Liang R, Kwong YL, Au WY. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies. *Ann Hematol.* 2008;87:613-21.
121. Schöder H, Noy A, Gönen 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. *J Clin Oncol.* 2005;23:4643-51.

122. Kumar R, Maillard I, Schuster SJ, Alavi A. Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the management of patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am.* 2004;42:1083-1100.
123. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8:287-93.
124. Yamane T, Daimaru O, Ito S, Yoshiya K, Nagata T, Ito S, Uchida H. Decreased 18F-FDG uptake 1 day after initiation of chemotherapy for malignant lymphomas. *J Nucl Med.* 2004;45:1838-42.
125. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:22-8.
126. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zee H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med.* 2002;43:1018-27.
127. 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. *Ann Oncol.* 2005;16:1514-23.
128. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood.* 2005;106:1376-81.
129. Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thödtmann R, Weber W, Fuchs C, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood.* 1998;91:4464-71.
130. Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C, Oudoux A, Carlier T, Harousseau JL, et al. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol.* 2006;85:759-67.

131. Zhao J, Qiao W, Wang C, Wang T, Xing Y. Therapeutic evaluation and prognostic value of interim hybrid PET/CT with (18)F-FDG after three to four cycles of chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology*. 2007;12:423-30.
132. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2000;85:613-8.
133. Paolini R, Rampin L, Rodella E, Ramazzina E, Banti E, Al-Nahhas A, Rubello D The prognostic value of 18F-FDG PET-CT in the management of Hodgkin's lymphoma: preliminary results of a prospective study. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2007;10:87-90.
134. 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;107:52-9.
135. Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med*. 2004;34:122-33.
136. Castellucci P, Nanni C, Farsad M, Alinari L, Zinzani P, Stefoni V, et al. Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun*. 2005;26:689-94.
137. Wittram C, Fischman AJ, Mark E, Ko J, Shepard JA. Thymic enlargement and FDG uptake in three patients: CT and FDG positron emission tomography correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:519-22.
138. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001;115:793-800.
139. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic value of positron emission tomography

(PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [¹⁸F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol*. 2001;19:414-9.

140. Kumar R, Xiu Y, Potenta S, Mavi A, Zhuang H, Yu JQ, et al. ¹⁸F-FDG PET for evaluation of the treatment response in patients with gastrointestinal tract lymphomas. *J Nucl Med*. 2004;45:1796-803.
141. Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U, Kalhs P, Greinix HT, Karanikas G, et al. Positron emission tomography with [¹⁸F]2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. *Leukemia*. 2002;16:260-7.
142. Jacobs SA, Vidnovic N, Joyce J, McCook B, Torok F, Avril N. Full-dose ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan therapy is safe in patients with prior myeloablative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:7146s-7150s.
143. Castellucci P, Zinzani P, Nanni C, Farsad M, Moretti A, Alinari L, et al. ¹⁸F-FDG PET early after radiotherapy in lymphoma patients. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004;19:606-12.
144. Hoskin PJ. PET in lymphoma: what are the oncologist's needs? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30 Suppl 1:S37-41.
145. Ell PJ. The contribution of PET/CT to improved patient management. *Br J Radiol*. 2006;79:32-6.
146. Zinzani PL. Traditional treatment approaches in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44 Suppl 4:S6-14.
147. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333:1540-5.
148. Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, Birkmann J, Trümper L, Schmalenberg H, et al. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4413-9.

149. Martelli M, Gherlinzoni F, De Renzo A, Zinzani PL, De Vivo A, Cantonetti M, et al. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an Italian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:1255-62.
150. Negendank WG, al-Katib AM, Karanes C, Smith MR. Lymphomas: MR imaging contrast characteristics with clinical-pathologic correlations. *Radiology.* 1990;177:209-16.
151. Hill M, Cunningham D, MacVicar D, Roldan A, Husband J, McCready R, et al. Role of magnetic resonance imaging in predicting relapse in residual masses after treatment of lymphoma. *J Clin Oncol.* 1993;11:2273-8.
152. Surbone A, Longo DL, DeVita VT Jr, Ihde DC, Duffey PL, Jaffe ES, et al. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol.* 1988;6:1832-7.
153. Zinzani PL, Zompatori M, Bendandi M, Battista G, Fanti S, Barbieri E, et al. Monitoring bulky mediastinal disease with gallium-67, CT-scan and magnetic resonance imaging in Hodgkin's disease and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1996;22:131-5.
154. Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD. The role of gallium-67 in the clinical evaluation of cancer. *Semin Nucl Med.* 1984;14:296-323.
155. Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS, Nadler LM, Stomper PC, Takvorian T, et al. Gallium-67 imaging: a predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1990;8:1966-70.
156. Peylan-Ramu N, Haddy TB, Jones E, Horvath K, Adde MA, Magrath IT. High frequency of benign mediastinal uptake of gallium-67 after completion of chemotherapy in children with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1989;7:1800-6.
157. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission

tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer*. 2002;94:879-88.

158. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer*. 2001;91:889-99.
159. de Wit M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, Clausen M, Hossfeld DK. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol*. 1997;8 Suppl 1:57-60.

ÖZET

Fluorine-18 Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose ile Pozitron Emisyon Tomografisinin (FDG-PET) Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfomalarda Kullanımı ve Prognostik Önemi

Giriş: 18F-FDG-PET malign lenfomaların tanı, evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Lenfomalar potansiyel olarak kür şansı olan malignitelerdir ancak birinci basamak tedavi sonrası rezidüel kitleler relapslarla ilişkilidir. BT gibi konvansiyonel morfolojik yöntemlerle canlı tümör dokusu ile fibrotik-nekrotik doku ayırt edilemez. Bu çalışmada, HL ve NHL'lı hastaların başlangıç evreleme ve tedavi sonrası değerlendirme amaçlı çekilen FDG-PET sonuçları değerlendirildi. Aynı zamanda PET'in prognostik değeri araştırıldı.

Hastalar ve yöntem: Daha önceden tedavi görmemiş, histolojik olarak tanı konulmuş malign lenfomalı 105 hasta çalışmaya alındı. En az 12 aylık takip periyodu alan 94 hasta ile istatistiksel analizler yapıldı. başlangıç evreleme ve primer kemoterapi sonrası FDG-PET çekildi ve hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası PET ile OS ve PFS korelasyonu araştırıldı. Prognostik faktörleri belirlemek için Cox regresyon analizleri yapıldı.

Sonuçlar: HL (n=19) ve NHL'lı (n=75) 94 hasta (median yaş:52.5, aralık 20-80 years) çalışmaya dahil edildi. Başlangıç PET-BT sonuçları tüm hastalarda lenfoma tutulumu için pozitif. Birinci basamak kemoterapinin tamamlanmasından sonra (NHL için R-CHOP ve CHOP benzeri rejimler, HL için ABVD), hastaların %79,5'inde (n=75) PET-BT sonuçları negatif geldi. PET negatifleşen hastaların yalnız %16'sinde relaps gelişti ve RT veya kurtarma KT ± HDT/OKİT tedavilerine yönlendirildi. PET pozitif hastaların (%20,2) tümünde (mide DBBHL'lı bir ve kemik tutulumlu HL'lı bir hasta hariç) nüks-progresyon gelişti. Median takip süresi 18 ay'dı. Bir ve 2 yıllık PFS oranları PET negatif

grupta %88 ve %78, PET pozitif grupta %33 ve %11 bulundu ($p<0,00001$). İki grup arasında 1 ve 2 yıllık OS oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,82$). Çoklu değişkenli Cox regresyon analizleri sonucunda tedavi sonu PET'in PFS için bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu gösterildi. DBBHL'li hastalarda ($n=50$), tedavi sonucu PET negatifliğinin anlamlı PFS avantajı olduğu ($p<0,00001$) ve bağımsız bir prognostik faktor olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda tedavi sonrası FDG-PET PFS için güncel ve bağımsız bir belirleyici olduğu sonucuna varıldı. Tedavi sonrası rezidüel hastalığın erken ve doğru tanısı HDT/OKİT gibi agresif tedavi yaklaşımları gerektiren hastaların seğimine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, FDG-PET, prognoz.

SUMMARY

The Utility and Prognostic Value of Positron Emission Tomography with Fluorine-18-Fluoro-2-D-Glucose (FDG – PET) on Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma

Background: 18F-FDG-PET is a functional imaging method and widely used for initial diagnosis, staging and response evaluation in the treatment of malignant lymphomas. Although lymphomas are potentially curable malignancies, residual masses after completion of first line treatment are associated with relapses. Conventional morphologic imaging methods such as CT can not distinguish viable tumor from fibrotic-necrotic tissue. 18F-FDG-PET offers an advantage of functional tissue characterization. We evaluated the FDG-PET for initial staging and post treatment evaluation of patients with HL and NHL. We also aimed to assess the prognostic value of FDG-PET in these patients.

Patients and Methods: One hundred and five untreated patients with histologically proven malignant lymphoma were included the study. Statistical analysis was performed on 94 of these patients who have at least 12 months follow-up period. FDG-PET was performed on initial staging and after completion of primary chemotherapy and we evaluated these patients retrospectively. Treatment response in FDG-PET was correlated with PFS and OS. Cox regression analyses were performed to test the value of prognostic factors.

Results: Ninety-four patients with HL (n=19) and NHL (n=75) (median age:52.5, range 20-80 years) were included the study. All initial PET-CT results were positive for lymphoma involvement. After completion of first line chemotherapy (R-CHOP or CHOP-like regimens for NHL, and ABVD for HL), PET-CT results were became negative in 75 (79.8%) of patients. Only 16% of PET negative patients relapsed and underwent RT or salvage CT ± HDT/ASCR. All PET-positive patients (20.2%) relapsed except for two patients with gastric DLBCL

and HL with bone involvement. Median follow-up was 18 months. Estimated 1- and 2-year PFS rates were 88% and 78% for PET negative group, and 33% and 11% for PET positive group ($p<0.00001$). Estimated 1- and 2-year OS were not significantly different in the two groups ($p=0.82$). Multivariate Cox regression analysis showed that post-treatment PET was an independent prognostic factor for PFS. In patients with DLBCL ($n=50$), post-treatment PET negativity was associated with significant PFS advantage ($p<0.0001$) and was an independent prognostic factor.

Conclusion: We concluded that post treatment FDG-PET is an accurate and independent predictor of PFS. True and early diagnosis of post treatment residual disease can be helpful for selection of the patients who require aggressive treatment modalities such as HDT/ASCR.

Key words: Lymphoma, FDG-PET, prognosis.



T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, GAZİ UNIVERSTY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI
İLAÇ DIŞI KLİNİK ÇALIŞMALAR

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL ADI	"Lenfomada PET-CT kullanımı"				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI, / ADI	Doç.Dr.Mustafa Benekli				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / değişiklik No.su	Dili Türkçe			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 385 Tarih : 17 Kasım 2008					
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya; amaç, gerekçe, yaklaşım, yöntemler ve aydınlatılmış onamin yeterliliği yönünden incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde Etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU, HELSİNKİ BELGESİ, BİYOETİK SÖZLEŞMESİ					
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Üyelığı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Necla BUYAN BAŞKAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Nefroloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof. Dr.Firdevs Aktaş ÜYE	Enfeksiyon	G.Ü.T.F Enfeksiyon Hast. A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof. Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Fatma ATALAY ÜYE	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	G.Ü.T.F Fiziksel Tıp ve Reha.A.D.	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Çağatay ÇİFTER ÜYE	Genel Cerrahi	G.Ü.T.F Genel Cerrahi A.D	E	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya Ecz. Fak.	G.Ü.E.F (Ecz.Fak.) Farmasötik Kimya	K	x E H	xx E H	
Prof.Dr.Reha KURUOĞLU ÜYE	Nöroloji	G.Ü.T.F Nöroloji A.D.	E	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp tarihi A.D.	K	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Mehmet Ali Ergün ÜYE	Tıbbi Genetik	G.Ü.T.F Tıbbi Genetik A.D.	E	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	x E H	xx E H	
Doç.Dr.Canan ULUOĞLU ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	x E H	X E H	Raporlu
Doç.Dr.Münci YAĞCI ÜYE	İç Hastalıkları - Hematoloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	x E H	xx E H	
Yrd.Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	x E H	X E H	Katılmadı
Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	x E H	xx E H	

* Araştırma İle İlişki
** Toplantıda Bulunma