

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK HODGKİN LENFOMADA
¹⁸F FDG PET-BT’NİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMİNE GÖKNUR IŞIK

DANIŞMAN: PROF.DR. SEHER NİLGÜN ÜNAL

İSTANBUL 2014

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK HODGKİN LENFOMADA
¹⁸F-FDG PET-BT’NİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMİNE GÖKNUR IŞIK

DANIŞMAN: PROF.DR. SEHER NİLGÜN ÜNAL

İSTANBUL 2014

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Emine Gökner IŞIK

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve mesleki bilgilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan ve tıp eğitiminin temeli olan usta-çırak ilişkisi içinde birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Cüneyt Türkmen olmak üzere tüm değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof. Dr. Seher Nilgün Ünal'a, Sn. Prof. Dr. Ayşe Mudun'a, Sn. Prof. Dr. Işık Adalet'e ve Sn. Doç. Dr. Yasemin Şanlı'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim sürecim boyunca her aşamada, tez çalışmamın seçilmesinde, hazırlanmasında bilgi, tecrübe, sabır ve özverisini benden esirgemeyen değerli danışman ve tez hocam Sn. Prof. Dr. Seher Nilgün Ünal'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında önemli katkılarda bulunan ve her ihtiyacıma içtenlikle ve özveri ile cevap veren İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Onkoloji ve Hematoloji öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Rejin Kebudi'ye, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji ve Hematoloji öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Zeynep Karakaş'a, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Sn. Uzm. Dr. Fatma Betül Çakır'a şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her türlü problemde desteklerini benden esirgemeyen Uzm. Dr. Serkan Kuyumcu'ya, Uzm. Dr. Ebru Yılmaz'a ve Uzm. Dr. Zeynep Gözde Özkan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Nükleer tıp'a başladığım günden itibaren bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli doktor arkadaşlarım Uzm. Dr. Nilgün Aracı, Uzm. Dr. Betül Vatankulu, Uzm. Dr. Duygu Has Şimşek, Uzm. Dr. Mehmet Fatih Geçer, Dr. Fikret Ertek ve Dr. Göksel Alçın'a ve bu süreçte bizden yardımlarını eksik etmeyen görevlerini özveri ile yapan değerli personel arkadaşlarıma tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Hayat serüvenimde; beni bugünlere getiren üzerimde çok büyük emekleri olan babam (merhum) Ali Işık'a, fedakarlığı, sabrı ve sevgisiyle bana güç veren annem Fatma Işık'a ve desteğini her daim hissettiğim abim Hasan Çağrı Işık'a şükranlarımı sunarım.

Dr. Emine Gökür IŞIK

İstanbul 2014

İçindekiler Tablosu

ÖNSÖZ	iv
İçindekiler Tablosu	v
Resim ve Tablo listesi	vi
Kısaltmalar	viii
Türkçe Özet.....	1
İngilizce Özet	2
GİRİŞ	3
GENEL BİLGİLER	5
Hodgkin Lenfoma	6
Sınıflama	7
Klinik.....	9
Tanı ve Evreleme.....	11
Prognoz	13
Tedavi.....	14
Lenfomada Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	15
Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri:	15
Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri:	17
¹⁸ F FDG PET-BT:	19
Hodgkin Lenfomada PET-BT	24
MATERYAL METOD	33
Hasta Grubu	33
Hasta Hazırlığı ve Görüntüleme	34
Değerlendirme	35
İstatistiksel Analiz	38
BULGULAR.....	40
Genel Bulgular.....	40
Analizler	43
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR	65
KAYNAKLAR	67

Resim ve Tablo listesi

Şekil 1 (a) Lenf nodu anatomisi, (b) lenf nodu bölgelerinin evreleme amaçlı anatomik yerleşim haritası ()	5
Şekil 2 Reed-Stenberg hücresi	8
Şekil 3 Ann Arbor evreleme sistemi	12
Şekil 4 ^{18}F FDG'nin hücre içine alınışı ve metabolik yolak	21
Şekil 5 Hastaların Cheson 2007 yanıt değerlendirmesine göre dağılımı	47
Tablo 1 Rye ve REAL/WHO 2008 sınıflamaları	8
Tablo 2 Hodgkin lenfomalı hastalarda tanı anında tutulan lenf nodu bölgelerinin dağılımı (8)	10
Tablo 3. Hodgkin lenfoma Ann Arbor evrelemesinin Costwolds modifikasyonu	12
Tablo 4 Erişkin hastalarda Erken evre (Evre I-II) HL'da kullanılan olumsuz prognostik faktörler	13
Tablo 5 Erişkin ileri evre HL hastalarında kullanılan IPS skorlaması	14
Tablo 6 IHP kriterlerine göre lenfomalarda tedaviye yanıt sınıflaması	30
Tablo 7 Lenfomalar için revize edilmiş yanıt kriterleri (Cheson ve ark. 2007) (140)	31
Tablo 8 Cheson ve ark. 2007'de yayınlanan lenfoma tedavi yanıt kriterleri (140)	37
Tablo 9 Kullanılan standart formüller	38
Tablo 10 Çalışmada bakılan parametreler	39
Tablo 11 EBV ile PET1 SUVmax ve ΔSUVmax 1-2 ilişkisi	41
Tablo 12 Hastaların Demografik Verileri	42
Tablo 13 Hastaların aldığı tedavilere göre dağılımı	42
Tablo 14 Tüm çalışmaların bölgelere göre ortalama SUVmax değerleri	44
Tablo 15 Ort SUVmax ve ΔSUVmax değerleri ile lezyon yerleşim yeri, erken-ileri evre dağılımı	46
Tablo 16 Lezyon yerleşim yeri ile klinik nüks arasındaki ilişki	46
Tablo 17 Deauville ve Cheson'a göre hasta dağılımı	51
Tablo 18 Deauville 2009 ve Cheson 2007'ye göre lezyon alanlarının ortalama, ortanca, minimum ve maksimum SUVmax değerleri	51
Tablo 19 PET1-2 konservatif ve sensitif okumanın Cheson 2007 ile kıyaslaması	52
Tablo 20 PET1-3 konservatif ve sensitif okumanın Cheson 2007 ile kıyaslaması	52
Tablo 21 ΔSUVmax 1-2 ile Cheson 2007 kıyaslaması	53
Tablo 22 ΔSUVmax 1-3 ile Cheson 2007 kıyaslaması	53
Tablo 23 Yöntemlerin 36 aylık PFS'ye göre birbiri ile kıyaslaması	54

Grafik 1 a. Cinsiyete göre dağılım. b.yaşa göre dağılım	40
Grafik 2 Evreye(a) ve primer lezyon bölgesine(b) göre hastaların dağılımı	40
Grafik 3 Histolojik alt tip % dağılımı (a) ve yaşa göre dağılımı (b).....	41
Grafik 4 Dalak SUVmax değerinin ROC analizi ile cut-off değeri	45
Grafik 5 Cheson 2007'ye göre ortalama SUVmax ve Δ SUVmax değişim grafikleri	48
Grafik 6 PET2 ve PET3 çalışmasının Cheson 2007'ye göre PFS analizi	48
Grafik 7 Δ SUVmax 1-2 ve 1-3 için ROC analizi ile hesaplanan cut-off değerleri	49
Grafik 8 Δ SUVmax 1-2 için %66 ve %77 cut-off değerleri ile progresyonsuz sağkalım (PFS) analizleri	50
Grafik 9 Δ SUVmax 1-3 için %73 ve %66 cut-off değerleri ile progresyonsuz sağkalım (PFS) analizleri	50
Grafik 10 Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım analizi	54

Kısaltmalar

HL: Hodgkin Lenfoma

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

KT: Kemoterapi

RT: radyoterapi

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

PFS: Progresyonsuz sağkalım

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi

IWG: International Working Group

IHP: International Harmonization Project

¹⁸F-FDG: Flor ile işaretli floro-deoksi-glukoz

SUV_{max}: Maksimum Standart Uptake Value

%ΔSUV_{max}: iki SUV_{max} arası yüzde değişimi

TPOG: Türkiye’de Türk Pediatri Onkoloji Grubu

EBV: Ebstein Barr Virus

REAL: Revised European-American Lymphoma Classification

WHO: World Health Organization

RS: Reed-Stenberg hücreleri

NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma

NS: Nodüler sklerozan

MS: miks Sellüler

LF: Lenfositlen Fakir

LZ: Lenfositlen Zengin

PAAG: Posterior-Anterior Akciğer Grafisi

EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer

GHSG: German Hodgkin’s Study Group

IPS: International Prognostic Score

ABVD: Doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin tedavi protokolü

OP(E)PA: Vinkristin, Prokarbazin (Etoposid), Prednison, Doksorubisin tedavi protokolü

COPP: Siklofosomid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednison tedavi protokolü

IFRT: Involved Field Radiation Therapy

LAG: Lenfanjiografi

DWIBS: Difüzyon Ağırlıklı MR görüntüleme

Tc99m-MIBI: Teknesyum99m Metoksi İzobutil İsonitril

Ga-67: Galyum-67 Sitrat

Tl-201: Talyum-201

BGO: Bizmut germanat

GSO: Gadolinium oksitortosilikat

LSO: Lutesyum oksitortosilikat

GLUT1: Glukoz transporter 1

C-GSF: Koloni-Granülosit Stimülan Faktör

MRU: Minimal Rezidüal Uptake

RECIST: Response Criteria in Solid Tumors

PERCIST: PET Response Criteria in Solid Tumors

GPOH-HD 95: Gesellschaft für Padiatrsche Onkologie und hamatologie - Hodgkin Disease tedavi protokolü

MIP: Maksimum intensite projeksiyon

PPD: Pozitif prediktif değer

NPV: Negatif prediktif değer

AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan)

Türkçe Özet

Pediyatrik Hodgkin Lenfomada ¹⁸F-FDG PET-BTnin Yeri

Amaç: Çocukluk Çağı Hodgkin lenfoması tedaviye iyi yanıt veren uzun yaşam süresi ile seyreden hastalık grubudur. Bu hastalık grubunda tanı ve tedavi takibinde günümüzde en çok kullanılan yöntem olan ¹⁸F FDG PET-BT ile hastalık yönetimi de gün geçtikçe önemi anlaşılan bir konudur. Biz bu retrospektif çalışmada pediyatrik grupta tanı almış Hodgkin lenfoma olgularında evreleme, interim ve tedavi yanıtı PET-BT lerinde SUVmax Δ SUVmax, Deauville ve Cheson 2007 kriterlerini kullanarak bunların kliniğe katkısını araştırmayı amaçladık.

Hasta ve Yöntemler: Arşivimizde 2009-2013 tarihleri arasında tanı almış pediyatrik grup Hodgkin lenfoma hastalarından evreleme, interim ve tedavi sonu çalışmaları yapılmış 45'i erkek 27'si kadın toplam 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi evreleme (n:72), tedavi ortasında interim (n:57) ve tedavi sonu (n:46) PET-BT çalışmaları mevcuttu. PET-BT çalışmaları; SUVmax, Δ SUVmax, Deauville ve Cheson 2007'ye göre başlangıç ve interim ve tedavi sonu görüntülerde analiz edildi. Tüm bulgular birbiri ile karşılaştırıldı (Δ SUVmax, Deauville, Cheson 2007). Progresyonsuz sağkalım (PFS); Δ SUVmax, Deauville ve Cheson 2007'ye göre hesaplandı.

Bulgular: Yaş ortalaması 12,9 ve ortalama takip süresi 33,6 aydı. 72 hastanın 6'sı evre 1, 36'sı evre 2, 15'i evre 3 ve 15'i evre 3 idi. 32'si nodüler sklerozan 26'sı miks cellüler, 2 'si lenfositten fakir 2'si lenfositten zengin alt tipteydi. 21'inde dalak tutulumu izlendi. Hastaların büyük çoğunluğu primer tanıyı servikal bölgeden almıştı (n:63). Takipte 9 hastada klinik nüks izlendi. Genel sağkalım %100, 5 yıllık PFS %80 olarak bulundu. Primer lezyon bölgesinde; PET 1'de $\text{ortSUVmax } 11,37 \pm 5,5$ (2,46-26), PET 2'de $2,1 \pm 1,65$ (0,4-8,7) ve PET 3'de $2,88 \pm 2,22$ (0,3-10,6) olarak hesaplandı. İleri evre hastalarda ortSUVmax değeri erken evredekilerden yüksek bulundu (p: 0,003). Dalak için %83 duyarlılık ve %91 özgüllük ile ortSUVmax cut-off değeri 2,1 olarak belirledi. Cheson 2007'ye göre Hastaların 57 PET2 çalışmasında 24 tanesi kısmi yanıt, 33 tanesi tam yanıt gösterirken; tedavi sonu 46 çalışmada (PET3) 27 tanesi tam yanıt, 14 tanesi kısmi yanıt ve 5 tanesi nüks göstermiştir. Klinik nüksü ön görmede Cheson 2007 hem PET2 hem de PET3'de istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p: 0,014). Δ SUVmax1-2 %66 cut-off ile PFS'yi öngörmede yetersiz kalırken; Δ SUVmax1-3 %73 cut off ile istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p:0.000). PET1-2'de Deauville 2009'a göre sensitif ve konservatif okuma Cheson 2007 ile çok uyumlu saptanmıştır. Ayrıca Deauville ve Δ SUVmax birbiri ile korele saptanmıştır (r: -0,471, p:0,000).

Sonuç: Kalitatif ve semi kantitatif yöntemler birbiri ile uyumlu saptanmıştır. Tüm yöntemlerin progresyonsuz sağkalımı öngörmede negatif prediktif değerleri yüksek olarak bulunmuştur (NPV: %88,6-97,06).

İngilizce Özet

Role of ^{18}F FDG PET-CT in Pediatric Hodgkin Lymphoma

Objective: Childhood Hodgkin's lymphoma is a group of disease characterized by life long and response well to treatment. In this group of disease FDG PET-CT is the most widely used method of diagnosis, treatment and follow-up. In this retrospective study we aimed to explore the reproducibility of PET CT in pediatric Hodgkin's lymphoma using SUVmax, ΔSUVmax and Deauville and Cheson 2007 criteria and compare these parameters with clinical parameters.

Patients and methods: In this study, 72 pediatric patients with HD diagnosed between 2009-2013 were analyzed retrospectively. Patients had baseline (n:72), interim (n:57) and post-therapy (n:46) FDG PET-CT studies. Scans were analyzed with SUVmax and ΔSUVmax , Deauville and Cheson 2007 from baseline to interim and post-therapy studies. These results were compared with each other (ΔSUVmax , Deauville, Cheson 2007). Progression-free survival (PFS) was calculated for ΔSUVmax , Deauville and Cheson 2007.

Results: The mean age of 12.9 and median follow-up was 33.6 months. 72 patients 6 were in stage 1, 36 were in stage 2, 15 were in stage 3, and 15 were in stage 4. The patients had nodular skleroza in 32, mix cellular in 26, 2 lymphocyte depleted in 2 and lymphocyte rich in 2. Splenic involvement were observed 21 patients. The vast majority of biopsies for the primary diagnosis were taken from the cervical region (n = 63). In follow-up, clinical recurrence was observed in 9 patients. The overall survival was %100 and 5-year PFS was found to be %80. In primary lesions; mean SUVmax was calculated in PET 1 11.37 ± 5.5 (2.46 to 26), PET 2 2.1 ± 1.65 (0.4 to 8.7) and PET 3 2.88 ± 2.22 (0.3 to 10.6), respectively. Mean SUVmax values were significantly higher in patients with advanced stage compared with the early stage (p=0.003). The mean SUVmax cut off value for spleen was calculated as 2,1 for %83 sensitivity and %90 specificity. According to Cheson 2007, 24 of 57 PET2 study had partial response, 33 of 57 had complete response. In PET3 study 14 of 46 had partial response 27 of 46 had complete response while 5 patients were relapsed. Prediction of clinical recurrence was statistically significant with Cheson 2007 (p = 0.014). Although $\Delta\text{SUVmax}1-2$ could not predict PFS with 66% cut-off value, $\Delta\text{SUVmax}1-3$ was statistically significant with 73% cut-off for PFS (p = 0.000). Cheson 2007 was correlated with sensitive and conservative reading of Deauville PET1-2 (p: 0,002 and 0,001 respectively). Deauville was also correlated with ΔSUVmax (r = -0.471, p = 0.000).

Conclusion: Qualitative and semi-quantitative parameters were correlated with each other. All the parameters had high negative predictive value (NPV: %88,6-97,06) for PFS.

GİRİŞ

Lenfomalar; T ve B lenfositlerin çeşitli farklılaşma aşamalarından kaynaklanan, farklı immünolojik ve klinik tabloların görüldüğü, heterojen bir gruba sahip hematolojik malignitelerdir. Dünya çapında görülen tüm kanserlerin % 3-4'ünü oluşturmaktadırlar (1). Hodgkin lenfoma (HL) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere 2 büyük gruba ayrılır. Özellikle NHL olmak üzere çocukluk dönemi lenfomaları erişkin dönem lenfomalarından klinik prezentasyon bakımından farklılık göstermektedir.

Hodgkin lenfoma tanısı lenf nodu ya da kemik iliği biyopsisi sonucu, histopatolojik olarak konur. Hastalığın vücuttaki yaygınlık derecesi yani evresi; prognozu belirlemede ve seçilecek tedavi rejiminde büyük rol oynamaktadır. Hodgkin lenfoma evrelemesi Ann Arbor evreleme sistemine göre yapılmaktadır. Evreleme nodal ve ekstra-nodal hastalığın görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi ve hastalık yaygınlığına göre kemik iliği biyopsisi başta olmak üzere ilgili alanlardan yapılan histopatolojik tanı ile ortaya konur. Hastalığın evresine ve tümör lokalizasyonuna göre tedavide kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) kullanılır. Refrakter ve nüks olgularda kemik iliği transplantasyonu (KİT), monoklonal antikor gibi biyolojik tedavi yöntemleri de kullanılabilir.

Hodgkin lenfomada kullanılan görüntüleme yöntemleri konvansiyonel ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleri olarak ayrılabilir. Bu görüntüleme yöntemleri arasında konvansiyonel yöntemler olan ultrasonografi (USG), direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yer alırken, ileri inceleme olarak pozitron emisyon tomografisi (PET) yer almaktadır. HL hastalarının öncelikle KT olmak üzere tedaviden yüksek oranda yarar görmeleri nedeniyle evrelemenin dışında tedaviye yanıt ve takipte de bu görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Tedaviye yanıt kriterleri Uluslararası Çalışma Grubu'nun (IWG) 1999'da yayınladığı tomografik kesitlerde boyut değişikliği ve kemik iliği biyopsisinde kemik iliği yayılımının gösterilmesine dayanmaktaydı. 2007 yılında Uluslararası Uyum Projesi (IHP) bu kriterleri güncelleyerek İmmunohistokimya ve PET görüntülemeyi de bu kriterlerin içine eklemiştir. Böylece hastaları; tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve ilerleyici hastalık olarak 4 gruba ayırmıştır. Aynı yıl lenfomada tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla PET bu kriterler eklenmiş ve revize IHP kriterleri Cheson ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Literatürde pediatrik lenfoma grubunda az ve kısıtlı sayıda vakada çalışma bulunmakla birlikte PET-BT'nin evreleme, tedavi yanıtını değerlendirme ve takipte diğer görüntüleme yöntemlerine üstün olduğu gösterilmiştir.

Son dekadda PET-BT'nin yaygın kullanımı ile metabolik tüm vücut tarama yapılabilmiş ve hem tedavi başlangıcında hastalık yaygınlığını belirleme, hem tedavi sırasında ve sonunda KT etkinliğini ortaya koyma, hem de tedavi sonrası takiplerde nüks gelişimini göstermede kliniğe katkısı ortaya konmuştur. Bu kapsamda 2-4 Kür KT sonrası yapılan interim ve tedavi sonrası yanıt değerlendirmede PET-BT görüntülerinin değerlendirmesinde standardizasyonu sağlamak, yorumcular arasındaki farklılıkları ortadan kaldırmak ve lenfomada prognoz ve tedavi değişiminde önem kazanan 'minimal rezidüel tutulumun değerlendirilmesinde yeni kriterler aranmıştır. 2009 yılından itibaren karaciğer ve mediastinal kan havuzu referans alınarak lezyon alanları 5'li puanlama sistemi ile gruplandırılmış ve bu puanlama sistemi Deauville ya da diğer adı ile London kriterleri olarak adlandırılmıştır.

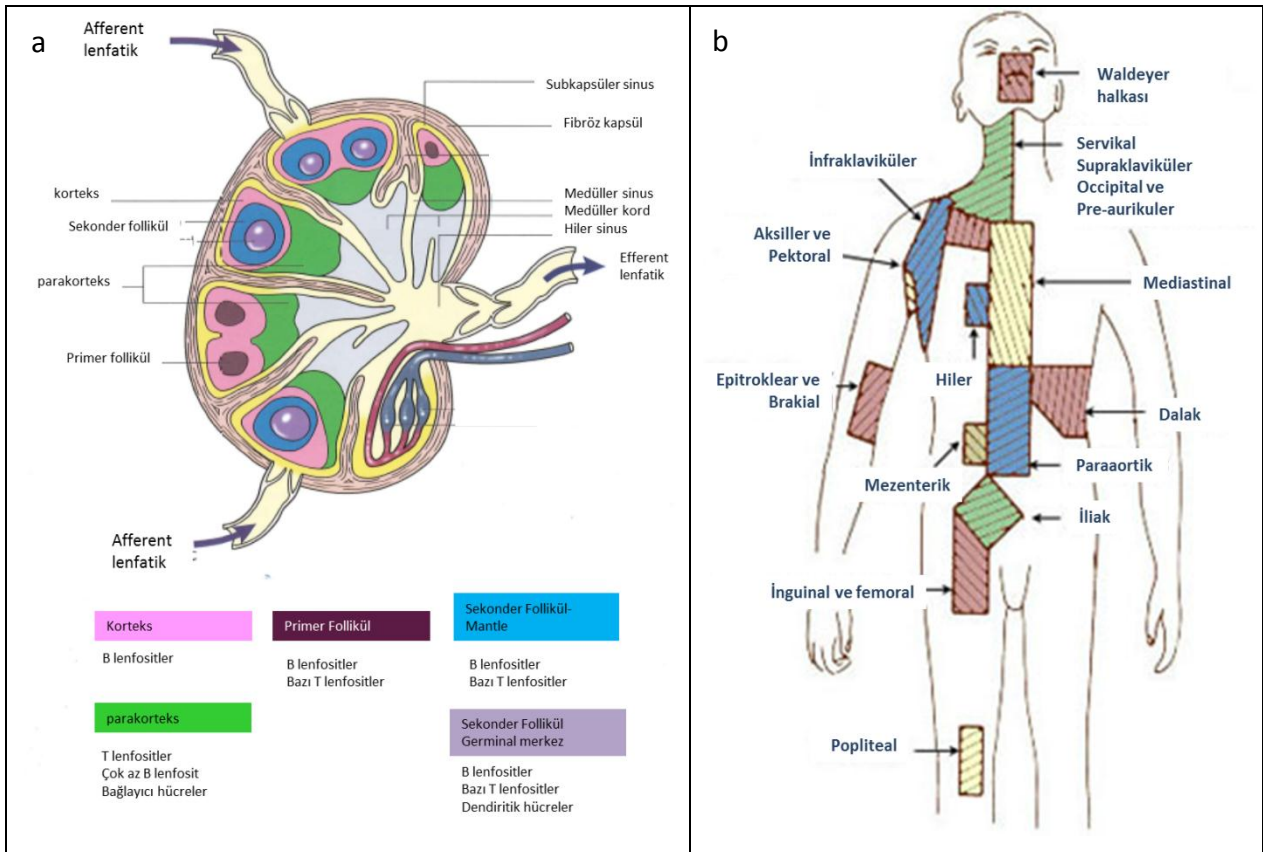
Bu retrospektif çalışmada bölümümüzde ^{18}F FDG PET-BT çekilen histopatolojik olarak tanı almış pediatrik Hodgkin lenfoma vakalarında ^{18}F FDG PET- BT'nin lezyon bölgelerindeki maksimum standart tutulum değeri (SUVmax), ΔSUVmax değerleri ile Deauville kriterleri ve Cheson kriterlerine göre klinik cevap arasındaki korelasyonu evreleme, interim, tedavi yanıtı PET-BT ile ve birbiri arasındaki anlamlılığı, bu değerlerin prognostik önemini ve bunun kliniğe katkısını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Lenfatik sistem; lenf sıvısı, lenf damarları ve lenf düğümlerinden oluşan sistemin genel adıdır. Kardiyovasküler sistemin bir parçası olmakla birlikte dolaşım sisteminden birçok farklılık gösteren lenfatik sistem bağışıklık sisteminin temelini oluşturmaktadır. İçerisindeki lenf sıvısı ve bağışıklık hücrelerini periferden alarak dolaşım sistemine dahil eder. Lenf bezleri dışında timus, karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem, deri ve kemik iliği de bağışıklık sistemin diğer yapılarını oluşturmaktadır.

Lenf nodu; lenf damarları arasında kalan oval şekilli kapsül, korteks ve medulladan oluşan yapıdır. İçerisinde immun sistem hücrelerini barındırmanın dışında vücuttaki yabancı mikroorganizmaları ve zararlı maddeleri filtreler ve savunma sistemi sayesinde yok eder. Lenfoma lenf nodlarının malign hastalığı olarak bilinmektedir.

Şekil 1 (a) Lenf nodu anatomisi, **(b)** lenf nodu bölgelerinin evreleme amaçlı anatomik yerleşim haritası (2)



Lenfoma T ve B hücrelerinden köken alan, hücre matürasyonu aşamalarından gelişen neoplazmların genel adıdır. Pediatrik grupta lösemi ve beyin tümörlerinden sonra

görülen en sık 3. malignitedir (3, 4). Türkiye’de ise, gelişmekte olan bir çok ülkede görüldüğü gibi pediatrik grupta 3. en sık malignitedir (5).

Lenfoma kendi içerisinde Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma olarak iki büyük gruba ayrılır. Hodgkin lenfoma genellikle nodal tutulum ile seyrederken, non-Hodgkin lenfoma ekstra nodal tutulum gösterebilmektedir.

Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma; 1832’de Dr. Thomas Hodgkin tarafından servikal lenf nodları başta olmak üzere lenf nodlarında tuhaf büyüme paterni ve dalak büyüklüğü ile seyreden bir durum olarak bildirmiştir. 1865’de Dr. Samuel Wilks benzer vakaların yer aldığı bu antiteyi ‘‘Hodgkin Hastalığı’’ olarak tanımlamıştır. 1800’lü yılların sonunda ise Carl Sternberg ve Dorothy Reed bu hastalıkta görülen büyük, çok çekirdekli ve eozinofilik nükleol içeren lenfositleri tanımlamış ve bu hücreler Reed-Stenberg hücreleri olarak adlandırmıştır (6). Reed Sternberg hücreleri mutasyonlar sonucu B-hücre reseptör affinite kapasitesini kaybetmiş ve apoptozise dirençli hücrelerdir. Reed Sternberg hücreleri genellikle CD45, CD19, CD79A gibi B hücre yüzey antijenleri bulundurmazlar. Hastaların hemen hepsinde CD30, yaklaşık %70’i CD15 pozitif iken, CD20 ise vakaların %5-10’unda pozitif olarak saptanır (7,8).

Hodgkin lenfoma tüm yaş gruplarında; Amerika verilerine göre %0,6 ile az rastlanan bir kanser olup kanser sıklığı sıralamasında 23. sırada yer almaktadır. 2014 yılı içinde 9,190 yeni vaka ve 1,180 Hodgkin lenfomaya bağlı ölüm olacağı tahmin edilmektedir. 5 yıllık sağkalım ise lokal ve bölgesel hastalıkta oldukça yüksek olup (sırasıyla %90,8 ve %92,1) tedavi etkinliğinin artması ile yıllar içinde artış göstererek ortalama %85,3’ e kadar yükselmiştir (9). 20 yaş altında görülme sıklığı %12,8 olarak bildirilmiştir (10). 5 yaşın altında nadir görülmekte ve ilk pikini 15-19 yaş aralığında yapmaktadır. Erişkin dönemde 55 yaş üstünde ikinci kez pik yapar (11, 12, 13). Türkiye’de Türk Pediatri Onkoloji Grubu (TPOG) Derneği ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği, pediatrik tümör kayıt sistemi 2002 verilerine göre Hodgkin lenfomanın çocukluk çağı kanserleri arasındaki sıklığı %9,9’dur ve yılda yaklaşık 106 yeni pediatrik vaka bu tanıyı almaktadır (14).

Hodgkin lenfoma epidemiyolojik olarak 3 alt tipe ayrılabilir: Çocukluk formu (<14yaş), genç erişkin formu (15-34 yaş arası) ve erişkin formu (55-74 yaş arası). Çocukluk formu daha çok düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık aile ile ilişkili (15) iken genç erişkin form yüksek sosyoekonomik düzeyde daha sık görülmektedir (16). Çocukluk döneminde izlenen Hodgkin lenfomada gelişmekte olan ülkelerde tip 1 epidemiyolojik tip olarak bilinen

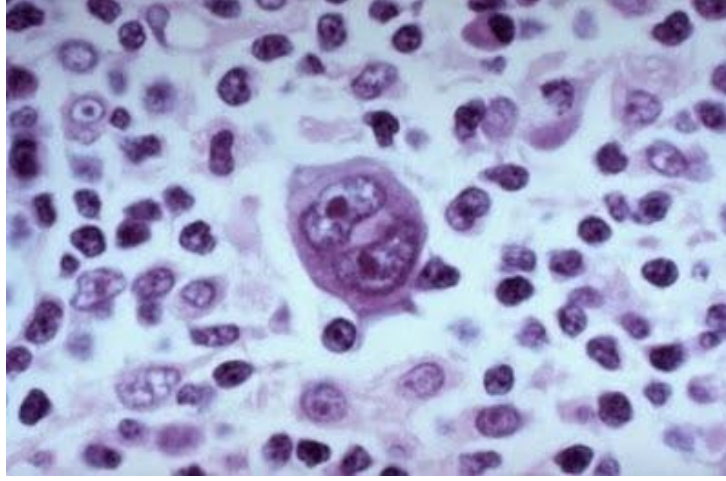
erkek cinsiyet ve miks sellüler tip ön plana çıkmaktadır (17 18). Kebudi ve ark.'larının 1990-2012 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda görülen çocuk kanser olguları içinde yaptığı bir çalışmada; pediatrik grupta Hodgkin lenfoma sıklığı %38,1 bulunmuş. Bu hastaların %67,8 'nin 5-10 yaş arasında tanı aldığı, erkeklerde daha sık görüldüğü ve 5 yıllık sağkalımının %97,2 olduğu bildirilmiştir (19).

Etyopatogeneze; immün yetmezlikler, viral enfeksiyonlar, düşük sosyoekonomik koşullar, ailesel ve etnik yatkınlık ve somatik gen mutasyonlarının rol oynadığı düşünülmektedir (7,20,21). Epstein Barr Virüs (EBV), HL ile ilişkili olup EBV'ye bağlı enfeksiyöz mononükleoz geçiren kişilerde HL olma olasılığı normal popülasyona göre 3 kat artış göstermektedir (22). Miks sellüler HL vakalarında %70, klasik HL vakalarında %50, nodüler sklerozan HL vakalarında ise %15-30, oranında EBV pozitifliği mevcuttur (23). İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde 20 pediatrik Hodgkin lenfoma vakasında yapılan bir çalışmada; tüm olguların tümör dokusunun (%100) immunohistokimyasal olarak EBV ekspresyonu yaptığı gösterilmiş. EBV'nin etyolojide önemli bir rol oynamakla birlikte sağkalımda prognostik bir önemi saptanamamıştır (24).

Sınıflama

Hodgkin lenfoma sınıflandırması immunohistokimya, morfoloji ve kliniğe göre yapılmaktadır. Hodgkin lenfoma; patolojik olarak Lukes-Butler'in Rye sınıflaması ele alınarak yapılan modifikasyon ile 2008'de yayınlanan Yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma sınıflaması (REAL) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamalarına göre nodüler lenfositik predominant ve klasik tip Hodgkin lenfoma olmak üzere kendi içinde 2 ana gruba ayrılır. Klasik tip Hodgkin lenfoma ise kendi içinde histolojik olarak 4 alt gruba ayrılmaktadır (25). Klasik Hodgkin lenfoma Reed-Stenberg hücreleri ile tanınır iken lenfositik predominant Hodgkin lenfoma patolojik olarak "popcorn" hücreleri denilen lenfositik-histiositik atipik Reed-Stenberg (RS) hücreleri ile tanınır. Batı ülkelerinde %95 klasik Hodgkin lenfoma görülürken %5 oranında lenfosit predominant lenfoma izlenmektedir. 20 yaş altında en sık görülen alt tip nodüler sklerozan tip Hodgkin lenfomadır (%70). Bunu sırasıyla mikst sellüler (%16), lenfositten zengin tip (%7) ve lenfositten fakir tip (%2) takip eder. Tablo-1'de Rye ve REAL/WHO sınıflamaları gösterilmiştir.

Şekil 2 Reed-Stenberg hücresi



Tablo 1 Rye ve REAL/WHO 2008 sınıflamaları

Hodgkin Lenfoma	
Rye Sınıflaması	REAL/WHO sınıflaması
Lenfositik predominant tip	Nodüler lenfositik predominant
	Klasik tip Hodgkin Lenfoma
Nodüler sklerozan tip	Nodüler sklerozan
Mikst sellüler tip	Mikst sellüler tip
Lenfositten fakir tip	Lenfositten zengin tip
	Lenfositten fakir tip
REAL : The Revised European American Lymphoma Classification WHO: World Health Organization	

Lenfosit predominant Hodgkin lenfoma

Nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL), tüm HL olgularının %5'ini oluşturmaktadır (26). Olguların yaklaşık %70'inin tanı anında evre I veya II oldukları dikkati çekmektedir (27). Genellikle tek bir lenf nodunu tutma eğilimindedir. NLPHL, kadınlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir. Karakteristik olarak RS hücreleri sayıca azdır, benign olarak kabul edilen lenfosit ve/veya histiyositler baskındır. Lenfosit ve histiyosit hücreleri (popcorn hücreler) adı verilen RS varyantları CD19, CD20, CD22 ve CD 79a gibi B hücre antijenleri pozitif iken CD15 ve CD30 negatiftir. Latent EBV enfeksiyonu görülmez.

Klasik Tip Hodgkin Lenfoma

HL olgularının %95'ini oluşturur. B semptomları hastaların yaklaşık %40'ında mevcuttur (25,28). Klasik olarak B ve T hücre fenotipini gösteren antijenler negatiftir. İmmünohistokimyasal olarak klasik RS hücre fenotipi CD30 ve CD15 pozitifliği göstermektedir. Ancak %10-40 vakada CD20 pozitifliği bulunabilmektedir.

Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

Nodüler sklerozan tip HL (NSHL) gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. Tüm HL'ların %40-70'ini oluşturur. En sık gençlerde ve kadınlarda görülür. Mediasten tutulumu karakteristiktir. %80 mediasten tutulumu, %50 bulky hastalık ve %10 dalak ve/veya akciğer tutulumu görülebilir. Histolojik olarak kalın kollajen bantlar ve 'laküner' hücreler adı verilen bir RS varyantının varlığı ile karakterizedir. Hastalık yavaş seyirlidir (29). %40 hastada B semptomları eşlik eder.

Mikst Sellüler Hodgkin Lenfoma

Gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir. Klasik HL'nın yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Erkeklerde (%70) daha sık görülür. Tanı esnasında genellikle hastalık ileri evrededir ve B semptomları eşlik eder.

Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma

HL'ların %5-8'ini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Klasik HL'nın en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturmaktadır. Genellikle erken evrede tanı konur. On yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir (30).

Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma

Nadir görülür. Tüm HL olgularının %5'ini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Genellikle ileri evre ve B semptomları ile seyreder. Diffüz fibrozisin ve retiküler yapıların izlenebildiği iki histolojik varyantı mevcuttur. Hastalığın ilerleyişi hızlıdır, prognoz diğer patolojik alt tiplere göre daha kötüdür.

Klinik

Hodgkin lenfoma genellikle nodal hastalıkla seyreder. Bu nedenle genel başvuru nedeni ağrısız lenfadenopatidir. En sık servikal ve supraklaviküler lenf nodlarında görülür (19,

31). Buradan mediasten ve infradiafragmatik lenf nodlarına ve ektranodal (karaciğer, dalak ve kemik iliği) organlara yayılım gösterebilir. Tanı anında lenf nodu ve ektranodüler tutulum yoğunluğu tablo 2’de verilmiştir (**8**). Gelişmiş ülkelerde hastaların çoğu evre 1-2 iken tanı alır (%80). Pediatrik grupta hastaların %54,7’si erken evrede, %45,3’ü ise ileri evrede tanı almıştır (**19**).

Tablo 2 Hodgkin lenfomalı hastalarda tanı anında tutulan lenf nodu bölgelerinin dağılımı (**8**)

Tutulum yeri	Yüzde (%)
Boyun (servikal, supraklaviküler, oksipital, preauriküler)	76
Mediasten	60
Dalak	26
Aksilla-pektoral	24
Hiler	24
Paraaortik, çölyak, dalak hilusu	22
Akciğer	15
İliak	7
Kemik iliği	5
İnguinal, femoral	5
İnfraklaviküler	5
Perikard	4
Plevra	2
Karaciğer	2
Mezenter	2
Kemik	2
Popliteal	<1
Epitrokleal, brakial, tiroid, Waldeyer halkası, pankreas	<1

Hodgkin lenfomada, lenf tutulumunun yerleri alt tiplere göre farklılıklar gösterebilir. Klasik Hodgkin lenfomalarda, primer lenfadenopati %70-%80 oranında servikal, supraklaviküler veya mediastende görülür. NSHL ve miks sellüler Hodgkin lenfoma (MSHL) servikal, mediastinal ve paraaortik gibi merkezi lenf nodlarını daha sıklıkla tutarlar. NLPHL, ilk olarak hemen her zaman servikal, submandibuler, aksiler, inguinal bölge gibi periferik lenf nodları ile prezente olur. Yeni tanı almış Hodgkin lenfoma hastalarının yaklaşık %60’ında intratorasik tutulum radyolojik olarak saptanır. Ön - arka akciğer grafisinde en uzun transvers transtorasik çapının 1/3’ünü aşan mediastinal kitle “büyük mediastinal kitle” veya “bulky” tümör olarak adlandırılabilir (**32**). Olguların %17’sinde akciğer parankiminde hastalık görülür. Mediastinal veya hiler lenf bezleri tutulmadan pulmoner tutulum olmaz. Başta mediastinal tutulumun sık görüldüğü NSHL hastalarında olmak üzere mediastinal tutulumla bağlı olarak solunum sıkıntısı, öksürük ve hemoptizi hastaların başvuru anındaki semptomları olabilirken beraberinde plevral veya perikardiyal efüzyon da izlenebilmektedir.

Hodgkin lenfomalı hastaların yaklaşık %30'unda başvuru anında B semptomları mevcuttur. B semptomları; son 6 ayda en az 3 gün üst üste tekrarlayan sebebi bilinmeyen 38°C üzerinde ateş, son altı ayda vücut ağırlığının %10'dan fazla kaybı ve gece terlemeleri olarak tanımlanır. Bunun dışında ciddi derecelere varan kaşıntı hastalık esnasında görülebilmektedir.

Hastaların yaklaşık %30'unda tanı anında dalak tutulumu görülmektedir. Bununla birlikte dalak %13 vakada infradiyaframatik olarak tutulan tek yerdir. Dalak tutulumun sıklığı histolojik tip ile ilişkilidir. Mikst selüler tipte %59, nodüler sklerozan tipte %35, lenfositten zengin tipte %16, lenfositten fakir tipte %83 oranında dalak tutulumu görülür (33).

Hastaların %2'sinde kemik, %5'inde ise kemik iliği tutulumu görülebilmektedir. Özellikle anemi başta olmak üzere kan değerlerindeki düşüklüklerde akla kemik iliği tutulumunu getirmelidir.

Hodgkin lenfoma, akciğerlere mediastinal ve hiler lenf nodları yoluyla sıçar. Akciğerde hastalık mediastinal veya hiler tutulum olmadan oluşmaz. Sık olmamakla birlikte bu lezyonlar radyografide tek veya çoklu kaviter lezyonlar olarak görülebilir. Plevral effüzyon mediasten veya hiler bölgedeki lenfatik obstrüksiyondan kaynaklanabilir (33).

Santral sinir sistemi tutulumu oldukça nadir olmasına rağmen para-aortik lenf nodlarının epidural mesafeye invazyonu sonucu nörolojik semptomlar görülebilmektedir (34).

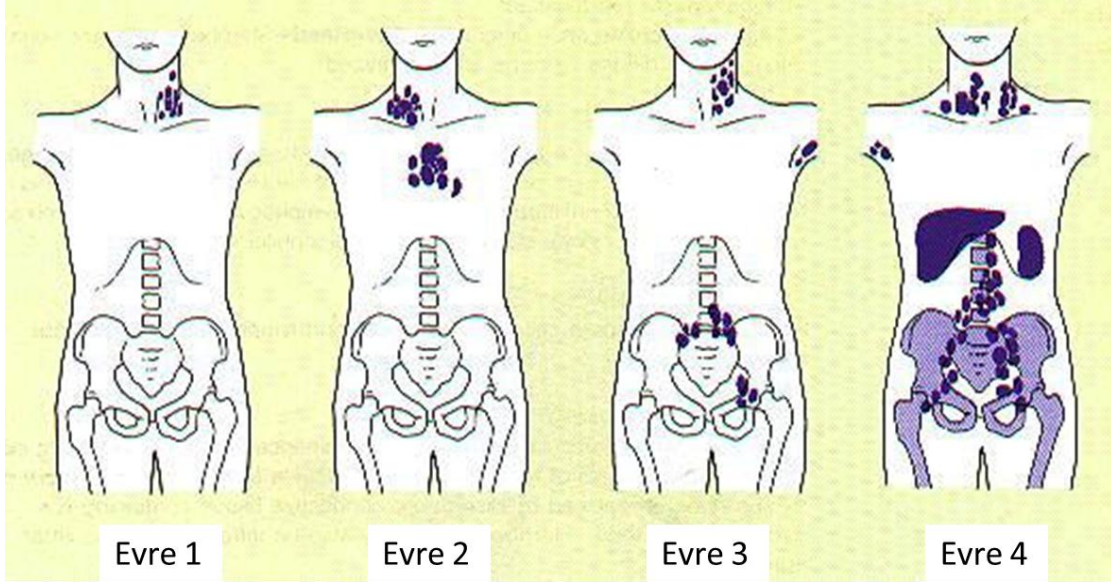
Tanı ve Evreleme

Hastalık tanısı, uygun olan lenf nodundan yapılan tercihen eksizyonel biyopsi ve biyopside görülen Reed-Stenberg hücreleri ile konur. Hodgkin lenfomada eskiden patolojik evreleme yaygın iken, zaman içinde hem Avrupa, hem de Amerika'da klinik evreleme uygulamasına geçilmiştir (35,36,37). Tanı sonrası evrelemede rutin fizik muayene ile lenfadenopati yaygınlığı saptanabilir. Bunun dışında posterior- anterior (PA) akciğer grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR) ve sintigrafi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi non-invazif görüntüleme yöntemleri evrelemede yer almaktadır. B semptomu olan ve ileri evre vakalarda kemik iliği biyopsisi ile hastalık yaygınlığı ortaya konur. Geçmiş yıllarda yapılan lenfanjiografi, evreleme laparoskopisi gibi invazif yöntemler (38,39) günümüzde artık terk edilmiştir.

Hodgkin Lenfoma 1970'lerden beri Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılarak evrelendirilir (Şekil 3). Ann Arbor sınıflamasında tümör kitlesinin büyüklüğü göz önüne alınmamıştır. Ancak 1989'dan sonra büyük tümör kitlesi (bulky tümör) gözönüne alınarak

modifiye edilmiş ve Cotswolds sınıflaması oluşturulmuştur. Her iki sınıflama birbirine çok benzemekte olup sadece evre 3 hastalık Cotswolds sınıflamasında iki alt gruba ayrılmaktadır. (Tablo 3).

Şekil 3 Ann Arbor evreleme sistemi



Tablo 3. Hodgkin lenfoma Ann Arbor evrelemesinin Costwolds modifikasyonu

Evre	Açıklama
I	Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, Waldayer halkası) (I) veya tek bir ekstra lenfatik organ veya bölge tutulumu (IE)
II	Diyaframın aynı tarafında iki ve daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (II) veya sınırlı ekstra lenfatik organ veya bölge tutulumu ve diyaframın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS) veya sınırlı ekstra lenfatik organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE)
III 1	Splenik hiler, çölyak veya portal nodları içeren veya içermeyen tutulum
III 2	Paraaortik, iliak veya mezenterik nodların tutulumu
IV	Ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu ya da tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalığı
A	Semptom yok
B	Altı ayda açıklanamayan %10'dan fazla kilo kaybı Açıklanamayan 38°C üzerinde ateş Gece terlemesi
X	Bulky hastalık Nodal kitlenin ≥ 10 cm olması Mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5 –T6'daki transvers çapına oranının 1/3'ünden büyük olması
E	Sınırlı ekstralenfatik organ tutulumu
S	Dalak tutulumu

Prognoz

Evre, HL'da en önemli prognostik faktördür. Evre I ve II'de 5 yıllık hastalıksız sağkalım yaklaşık %90, evre III'te %80, evre IV'te %65'tir. Prognozu belirlemek açısından HL hastaları evreye göre erken evre (Evre I-II) iyi prognostik grup, erken evre (Evre I-II) kötü prognostik grup ve İleri evre hastalık (Evre III-IV) olmak üzere 3 grupta incelenir. Erken evre iyi prognostik grupta erişkinlerde sadece RT uygulanabilirken, erken evre kötü prognostik grup ve ileri evre grupta KT ve RT birlikte uygulanır. Günümüzde erişkin hastalarda prognozu belirlemek amacıyla erken evre HL (Evre I ve II) için European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve German Hodgkin's Study Group (GHSG)'un prognostik faktörleri, ileri evre HL (Evre III ve IV) için ise International Prognostic Score (IPS) veya Hasenclever skorlama sistemi kullanılmaktadır. Erken evre HL için kullanılan olumsuz prognostik faktörler tablo 4'de verilmiştir. Erken evre HL'da bu bulgulardan en az birinin bulunması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. İleri evre HL için kullanılan IPS skorlama sistemi tablo 5'de verilmiştir. Hastalarda bu bulgulardan ikiden fazlasının bulunması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir.

Tablo 4 Erişkin hastalarda Erken evre (Evre I-II) HL'da kullanılan olumsuz prognostik faktörler

EORTC	GHSG
Bulky mediastinal adenopati	Bulky mediastinal adenopati
ESR>50, (B semptomu yoksa)	ESR>50, (B semptomu yoksa)
ESR>30, (B semptomu varlığında)	ESR>30, (B semptomu varlığında)
Yaş >50	Ekstranodal hastalık
≥ 4 lenf nodu bölgesi tutulumu	≥3 lenf nodu bölgesi tutulumu
EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer	
GHSG: German Hodgkin's Study Group	

Tablo 5 Erişkin ileri evre HL hastalarında kullanılan IPS skorlaması

Klinik özellik	0 puan	1 puan
Serum albümin(g/dl)	≥ 4	< 4
Hemoglobin (g/dl)	≥ 10.5	< 10.5
Yaş	< 45	≥ 45
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Ann Arbor evresi	I-III	IV
Beyaz küre sayımı ($10^6/L$)	< 15	≥ 15
Lenfositopeni ($10^6/L$ (%))	≥ 0.6	< 0.6 ($< \%8$)
IPS: International Prognostic Score		

Pediyatrik grupta prognozu hastalığın evresi ve B semptomları belirlemektedir. Çocuklarda erişkinlere göre prognoz daha iyi bildirilmektedir. Erişkinlerde prognozu kötü etkileyen faktörler için ileri yaş, miks sellüler ve lenfositopeni fakir alt gruplar, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, yaygın ya da bulky hastalık ve B semptomları gibi sistemik semptomların görülmesi sayılabilir.

Tedavi

Hodgkin lenfoma tedavisinde erişkinlerde 1980'lere kadar standart tedavi radyoterapi iken 1980'lerden sonra kemoterapi eşliğinde kombine terapiler kullanılmaya başlanmıştır. Pediyatrik grupta erken evre vakalarda (evre 1A) geçmişte RT tek tedavi seçeneği olarak kullanılmakla beraber (35,40) günümüzde bu rejim kullanılmamaktadır. Hodgkin lenfomada günümüzde standart tedavi kemoterapidir. ABVD (Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin), OP(E)PA (Vinkristin, Prokarbazin (Etoposid), Prednison, Doksorubisin), COPP (Siklofosfomid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednison), Stanford V (Doksorubisin, Vinblastin, Meklorektamin, Etoposid, Vinkristin, Bleomisin, Prednison), BEACOPP (Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosfomid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednison) tedavide kullanılan KT rejimleridir. Bunun yanında 20-36 Gy olacak şekilde hastalık yaygınlığına göre RT tedaviye eklenebilir.

Erişkinlerde prognozu belirlemek amacıyla evreye göre yapılan gruplama tedavi için de geçerlidir ve 3 ana gruba ayrılır. Erken evre iyi prognostik grupta tek başına RT standart tedavi şekli iken (41) geniş alan RT uygulamasına bağlı komplikasyonlar nedeniyle

KT kullanımı gündeme gelmiş ve İlk olarak Stanford Üniversitesi evre I ve II hastalıkta RT yerine KT kullanılabileceğini göstermiştir. Tek başına ABVD rejiminin etkinliğini test eden çalışmalarda çok iyi sonuçlar bildirilmiştir. Ancak son yapılan klinik çalışmalarda kısa süreli ABVD tedavisi ve takiben IFRT (Involved Field Radiation Therapy)'nin erken evre hastalıkta en iyi tedavi seçeneği olduğu bildirilmektedir (42,43). Erken evre kötü prognostik grupta kombine KT (4-6 kür) ve IFRT önerilir (44). İleri evre grupta ise kombine KT ve ardından IFRT önerilir.

Pediyatrik grupta çeşitli grupların yaptığı çalışmalarda erken evre HL'da %90'nın üzerinde sağkalım sağlanırken toksisitenin azaltılması amaçlanmıştır. Bu sebeple hastalara riske uyarlanmış 2-4 kür kombine KT ve tutulu alan RT'si standart tedavi olarak kabul görmüştür. İleri evre vakalarda 6 kür kombine KT ve tutulu alan RT'si ile iyi sonuçlar alınmaktadır (45).

Lenfomada Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri:

Direkt grafi:

Lenfomada direkt grafi akciğerleri ve kemik lezyonlarını değerlendirmek amacı ile kullanılabilmektedir. Bunun dışında evreleme, tedavi yanıtı ya da takipte belirgin bir kullanım alanı bulunmamaktadır.

Ultrasonografi (USG):

Primer hastalığın yeri, boyutları ve lezyon örnekleme için kullanılabilir. Takip ve kontrolde non-invazif ve radyasyon içermediğinden kullanımı daha sıktır. Yüzeyel lezyonlarda özellikle renkli doppler USG ile lezyon natürü, kanlanması, benign-malign ayrımı yapılabilmektedir (46). Bununla birlikte kullanıcı bağımlı ve subjektif bir yöntem olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Lenfanjiografi (LAG):

Lenfajiyografi ya da lenfogram başta batin, retroperitonel ve pelvik lenf nodlarının yağ içerikli bir kontrast madde kullanılarak seri direkt grafiler çekilmesi ile radyolojik olarak görüntülenmesi prensibine dayanır. Günümüzde çocuklarda kullanılmamakta olup yerini non-invazif yöntemler olan BT, MR ve PET-BT ye bırakmıştır.

Bilgisayarlı Tomografi:

Bilgisayarlı tomografi (BT); X ışını ile vücuttan seri kesitsel görüntü elde edebilen, radyolojik görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi, klinik bilgi sağlaması, ayırıcı tanıya yardımcı olması ve hastalığın sınırlarını ortaya koyması bakımından önemli bir radyolojik modalitedir (47). Hodgkin lenfomada hastalığın evrelemesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve takipte; göğüs, batin ve pelvik tomografi sıklıkla kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleridir. Boyunda lenf nodu varlığında boyun tomografisi de diğer tomografilere ek olarak çekilebilmektedir (46).

Hodgkin lenfomalı hastalarda BT'nin malignite kriterleri; servikal ve torasik bölgede >10 mm, abdominal bölgede >5 mm, pelvik bölgede >10 mm ve inguinal bölgede >15 mm olan anormal lenf nodu, normal boyutlu bir organda anormal kitle ya da yapısal değişiklikler ve anormal kontrast tutulumu olarak sayılabilir. Çekim süresi oldukça kısa, uzaysal rezolüsyonu oldukça yüksektir. Mediastinal lezyonları ve akciğer parankimini değerlendirmede tüm yöntemlere üstündür. BT evrelemede önemli bir yere sahip iken tedavi yanıtını değerlendirmede boyut değişimi olmayan ancak tedaviden fayda gören lenf nodlarını göstermede yetersiz kalabilmektedir.

Baş boyun bölgesindeki lenf nodları karaciğer, dalak gibi yumuşak dokuların değerlendirilmesinde BT'nin yetersiz kaldığı durumlarda MR yol gösterici olmaktadır.

Magnetik Rezonans Görüntüleme:

Magnetik rezonans görüntüleme (MR); magnetik alan içerisinde vücuttaki başta hidrojen atomları olmak üzere bazı atom çekirdeklerinin radyofrekans ile etkileşime girmesiyle oluşan kesitsel görüntülerin oluşturduğu radyasyon içermeyen radyolojik görüntüleme modalitesidir. Yumuşak dokuyu göstermedeki yüksek rezolüsyon özelliği ile lenfomada genellikle beyin parankimi değerlendirmede, baş-boyunda lenf nodlarının lokalizasyonu ve malign/benign ayrımının ortaya konmasında, kemik iliği infiltrasyonu ve fokal kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde, karaciğer ve dalak gibi yumuşak dokularda kitle varlığında; kitle boyutunun ve natürünün ortaya konmasında kullanılmaktadır.

Lenfoma hastalarında klinik semptom olmadıkça beyin MR çekilmesine gerek yoktur. Boyun USG'de malignite açısından şüphede kalınan lezyonlar için boyun MR görüntülemesi uygulanabilmektedir. Lokal kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde rezolüsyonun yüksek olması ile birlikte kontrast tutulum paterni ve invazyonun değerlendirilmesinde MR diğer konvansiyonel radyolojik yöntemlere üstünlük sağlamaktadır.

HL'da kemik iliği tutulumu hastaların % 5-15'inde görülür. Shields ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 38 HL hastasının kemik iliği biyopsisi ile %10'unda, sintigrafi ile %29'unda, MRG ile ise %39'unda pozitif sonuç bildirmişlerdir (48). Varan ve arkadaşları 26 HL hastasının 7'sinde MRG ile tutulum tespit etmiş ancak bu 7 hastanın 3'ünde kemik iliği biyopsisi pozitif olarak bulunmuştur(49). Karaciğer ve dalak tutulumunun değerlendirilmesinde tanıda kullanılan öncelikli yöntem olup BT'ye ve diğer radyolojik konvansiyonel yöntemlere göre üstündür.

Lenfoma öncelikli olarak lenf nodlarını tutmakla birlikte ekstra nodal tutulumları vücudun çeşitli yerlerinde görülmektedir. Evreleme ve tedavi seçiminde tutulum yaygınlığı önemlidir. Bunu belirlemek için ise çok çeşitli görüntüleme yöntemleri bir arada kullanılmaktadır. Son dekada tüm vücut MR; başta pediatrik grupta olmak üzere tek modalite ile evreleme yapılabilmesi ve iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle kullanılmaya başlanmıştır ve umut vaatetmektedir. Arka plan vücut sinyalini baskılama ile difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme (DWIBS) tüm vücut MR görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda tüm vücut MR görüntülemenin uzaysal rezolüsyonun yüksek olduğu ancak mediastinal lezyonları göstermede başarısız olduğu gösterilmektedir (50). Çekim süresinin uzun olması da bir dezavantaj olarak sayılabilir.

Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri:

Nükleer tıpta ilk lenfoma görüntülemelerini Galyum-67 sitrat, Tc99m MIBI, Talyum201 gibi tümör ve enflamasyon görüntüleme ajanları oluşturmaktaydı. Tc99m MIBI, Talyum-201 gibi ajanların non-spesifik olması, rezolüsyonlarının düşük olması, anatomik ayrıntıları göstermedeki yetersizliği, uzun görüntüleme süreleri nedeniyle kullanımları kısıtlı kalmıştır. Galyum-67 sitrat ise uzun süre lenfoma tanı ve takibinde kullanılan bir ajandır. Geçen zaman ve gelişen teknoloji ile birlikte günümüzde lenfoma için evreleme, tedavi yanıtını değerlendirme ve nüks taramasında tercih edilecek ilk nükleer tıp ajanı F18 FDG ve ilk kullanılan görüntüleme yöntemi PET-BT olmuştur.

Tc 99m MIBI:

Tc99m-MIBI mitokondride biriken lipofilik, tek değerlikli bir katyondur. Non-spesifik tümör görüntüleme, kalp ve paratiroid görüntüleme ajanıdır. Başta non-Hodgkin lenfoma olmak üzere lenfoma ile yapılan sınırlı sayıda çalışmada Tc99m MIBI'nin evreleme ve

takipte kullanılmış ve evrelemede lenfoma hastalarında prognoz hakkında bilgi verebileceği gösterilmiştir (51).

Talyum 201:

Potasyum analogu olan talyumda non-spesifik tümör görüntüleme ajanı olarak kullanılmış ve Ga-67 sitrat ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda Hodgkin lenfoma tanısında yüksek özgüllüğünün olduğu ve yüksek pozitif öngörü değerinin olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada Ga-67 sitrat'ın hastalığı ortaya koymada Tl-201'e göre daha duyarlı olmakla birlikte doğruluk ve negatif öngörü değerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır (52).

Galyum 67 Sitrat:

Galyum 67 sitrat (Ga-67) 1969'da kullanılmaya başlanan; 78 saat yarı ömre sahip, siklotron ürünüdür. Tutulum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sitrat formunda dolaşıma verildikten sonra bir demir iyon analogu gibi davranır ve başta transferrin olmak üzere demir bağlayan proteinlere bağlanarak dokulara taşınır. Vücuttan atılımı gastrointestinal sistem üzerindedir. %10-15 böbreklerden ekskrese edilir. Karaciğer, kemik, kemik iliği ve yumuşak dokularda tutulum gösterir. Ayrıca nazofarenks, gözyaşı ve tükürük bezinde, laktasyonda memede, timus ve dalakta tutulum gösterebilmektedir.

Öncelikle lenfoma olmak üzere neoplastik hastalıkların gösterilmesinde kullanılan bir ajandır. Bunun dışında sarkoidoz gibi kronik enfeksiyonlarda, interstisyel akciğer hastalığının değerlendirilmesinde, AIDS gibi immun yetmezlik sendromlarının incelenmesinde ve nedeni bilinmeyen ateş olgularında odağın tespit edilmesi gibi neoplastik olmayan durumlar için de kullanılmıştır (53). Yayınlarda akciğer kanserinde, melanomda, hepatosellüler kanserde, sarkomlarda testiküler kanserlerde, multiple myelomda, baş boyun tümörlerinde ve nöroblastomda Galyum-67 afinitesi nedeniyle bu görüntüleme yönteminin kullanılabileceği bildirilmiştir.

Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomada evreleme, yeniden evreleme ve tedavi sonrası değerlendirme için kullanılmıştır (54,55,56). Çeşitli çalışmalarda galyum sintigrafisinin özellikle HL ve yüksek gradeli lenfomalardaki çeşitli alt tiplerdeki özgüllüğü %59 ile %96 arasında bildirilmiştir (57,58,59,60). Ga-67 sitrat tümör canlılığını göstermesi nedeniyle özellikle tedaviye yanıt ve prognozu öngörmeye lenfoma hastalarında önemli rol oynamıştır (61-73). Ayrıca rekürrens hastalığı BT'den daha iyi gösterdiğine dair yayınlar mevcuttur (

74,75). Bununla birlikte Even-Sapir ve arkadaşları 101 hastanın %32 sinde hiler tutulum gözlemiş ve bunların %72'si benign bulunmuştur (**76**). Özellikle takipte lenfoma hastalarında hiler lenf nodlarının benign/malign ayrımında zorluk ortaya çıkmıştır. Kostakoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu zorluk lezyonun tutulum paterninin karaciğer ve önceki çalışmalar ile karşılaştırılması ile kısmen giderilmeye çalışılmıştır(**67**). Galyum sintigrafisi folliküler ve splenik marjinal zon lenfomada düşük sensitiviteye sahiptir (**77**).

Gama kameralarda galyum sintigrafisinin uzaysal rezolüsyonunun düşük olması, bazı histolojik alt tiplerde düşük tutulum göstermesi, özellikle <2cm olan tümörleri atlaması, karaciğer ve dalakta değişik oranlarda fizyolojik tutulum göstermesi, barsaklardaki fizyolojik biyodağılımı, temin süresinin uzun sürmesi, uzun çekim süreleri ve yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle uygulanabilirliği azalmıştır. Bu nedenlerle yerini ¹⁸F FDG PET-BT ye bırakmıştır.

¹⁸F FDG PET-BT:

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden oluşan anihilasyon fotonlarının üç boyutlu (aksiyal, sagittal ve koronal) dağılımını gösteren tomografik bir yöntemdir. PET'de, diğer nükleer tıp uygulamalarında olduğu gibi, görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak bir radyoaktif maddenin kendisi (radyonüklid) görüntülenecek sisteme uygun bir yoldan tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır (**78**) . PET'de kullanılan radyonüklidler pozitron yayıcı nitelikte olup genellikle düşük atom numaralı, çok kısa yarı ömürlü, doğada bulunmayan ve siklotron adı verilen cihazlarda yapay olarak elde edilen elementlerdir. PET görüntülemede kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan karbon, oksijen, flor, azot gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır (**78**).

PET'in temelini oluşturan olay pozitron ışımasıdır. Fazla proton barındıran atomlar elektron yakalama veya pozitron ışıması ile stabil hale gelmektedirler. Pozitron ışıması oluşturabilmesi için izotopun en az 1.02 MeV enerjisinin olması gerekmektedir. PET radyonüklidleri çekirdekten pozitron (pozitif yüklü elektron) atmak suretiyle radyoaktif bozunmaya uğrarlar. Pozitron (β^+), elektronla aynı kütleye sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü, kısa ömürlü bir parçacıktır. Pozitron, ortamda (tıbbi görüntülemede hastanın vücudunda) enerjisine bağlı olarak yok olmadan önce madde içinde kısa bir mesafe

kateder. Karşılaştığı başka bir atomun elektronu ile çarpışarak enerjiye dönüşür ve birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları oluşturur Oluşan foton çiftleri hasta çevresine yerleştirilmiş detektör içine yerleştirilmiş kristaller tarafından tespit edilir. Çok kısa zaman aralıkları ile eş zamanlı dedeksiyonları ‘koinsidans dedeksiyon’ olarak adlandırılır. PET dedektör halkasına zıt yönde ve aynı anda ulaşmayan foton çiftleri PET tarayıcısı tarafından algılanmaz. Bu olaya ayırım (discrimination) denir ve gerçek koinsidans olayların lokalizasyonunun doğrulanmasını kolaylaştırır (79).

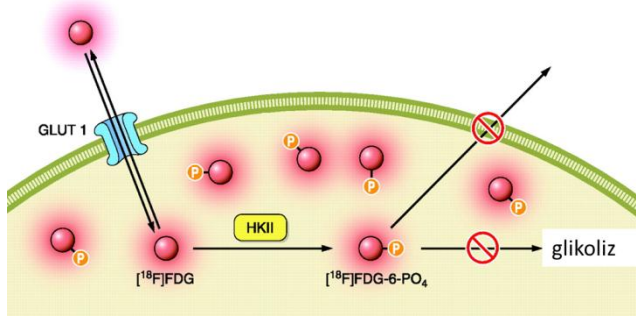
PET görüntülemeye, sintilasyon kristali 511 keV’lik fotonları durdurabilecek yoğunlukta bir madde olmalıdır. Bu nedenle yoğun, inorganik, katı sintilatörler seçilmelidir. Şu anda kullanılan PET tarayıcılarında; Bizmut germanat (BGO), Gadolinium oksitortosilikat (GSO) ve Lutesyum oksitortosilikat (LSO) kristalleri kullanılmaktadır (80). Kristale çarpıp sintilasyon oluşturan fotonlar, kayıt ünitesine gidecek olan voltaj darbelerinin ilk halini oluşturacak olan foton çoğaltıcı tüplerde durdurulurlar. Çok sayıda foton çoğaltıcı tüp, ön yüzeyi kolimatöre bağlanan kristalin, diğer yüzeyi üzerine sıkı bir şekilde yerleştirilmişlerdir. Düşük enerjili sintilasyon fotonları tüp katodunda elektronlara dönüşürler ve tüp çıkışında voltaj darbeleri elde edilir. Bu darbeler kayıt ünitesinde görüntüyü oluşturacak şekilde işlenir ve rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir. PET görüntülemeye hastadan gelen radyoaktif fotonların algılanmasıyla görüntü oluşturulması işlemine ‘emisyon görüntüleme’ adı verilir. Konvansiyonel PET tarayıcılarında Germanyum (Ge)-68 veya Sezyum (Cs)-137 kaynakları kullanılarak görüntü alanındaki doku katmanlarının ışın geçirgenlik özelliklerindeki farklardan yararlanılarak “transmisyon görüntüleme” yapılmakta ve elde edilen veriler emisyon görüntülemeye fotonların değişik doku katmanlarından geçerken kaybettiği enerjileri hesaplamak ve düzeltmek amacıyla kullanılmaktaydı (79). Bu işleme “attenüasyon düzeltmesi” adı verilir. 1990’ların sonu 2000’lerin başında PET sistemlerinin BT sistemleriyle birleştirilmesi ile hibrid görüntüleme sistemi ile daha kısa sürede hem metabolik hem anatomik görüntüleme yapılabilir hale gelmiştir. Yeni nesil PET tarayıcılarda PET dedektörünün önüne BT dedektörü yerleştirilerek geliştirilen entegre (hibrid) PET-BT sistemlerinde X-ışını kullanımı sayesinde radyonüklid transmisyonla gerek kalmamıştır.

Flor-18 (^{18}F) pozitron yayan ve yarı ömrü 109.7 dakika olan siklotron ürünüdür. Diğer radyonüklidlere göre uzun fiziksel yarı ömüre sahip olan Flor-18 üretim merkezinden siklotron ünitesi olmayan klinik ve araştırma kuruluşlarına nakledilmesinin kolay olmasından dolayı onkolojik PET görüntülemesinde en çok kullanılan ajan olma özelliğine sahiptir. ^{18}F , %97 oranında pozitron yayılımıyla bozunur, kalan %3’ü ise elektron yakalamadır. Karbon

bileşikleriyle çok kuvvetli kovalen bağlar yapar ve çok çeşitli organik moleküllere girebilir. Deoksiglukozda olduğu gibi bir hidroksil grubu ile veya bir hidrojen atomuyla yer değiştirebilir (81). Rutinde en sık ^{18}F ile işaretli glukoz bileşikleri Floro de-oksi glukoza (FDG) kullanılmaktadır. FDG ise bir glukoz analogudur ve canlı hücreler tarafından hücre membran glukoz transporterları (GLUT1) ile hücre içine alınır. FDG ile görüntüleme; tümör hücrelerinde artan glikolizis hipotezine (Walburg hipotezi) dayanmaktadır (82). Yaklaşık 80 yıl önce Alman biyokimyager Otto Warburg, birçok tümör hücresinin glukozu temel enerji kaynağı olarak kullandığını tanımlamıştır. FDG; Malign hücrelerdeki GLUT1 gibi taşıyıcı proteinlerin ve fosforilasyondan sorumlu heksokinaz gibi enzimlerin artışına bağlı artmış glikolitik aktiviteyi gösterir (83 84).

^{18}F - FDG vücuda girdikten sonra metabolik yolağa katılır, yıkım ve enerji üretimi için tıpkı glukoz gibi hücre içine alınır ancak glukozdan farklı olarak heksokinaz aşamasında yıkılamaz ve hücre içinde kalarak görüntülemeye imkan verir (şekil-4). Burada tümör hücrelerinin hızlı büyümesi, artan kan akımı, hipoksi sonucu artmış glikoliz, glukoz taşıyıcılarının (GLUT-1) over ekspresyonu ve glikolizde belirgin rol oynayan heksokinaz enzim düzeylerinde artış lezyonda FDG tutulum yoğunluğunu arttıran faktörlerdir.

Şekil 4 ^{18}F FDG'nin hücre içine alınışı ve metabolik yolak



FDG'nin fizyolojik biyodağılımının ve tuzakların bilinmesi görüntülerin değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Baş-boyun bölgesi fizyolojik tutulumların oldukça yoğun olduğu bir bölgedir. Serebral korteks, bazal ganglionlar, talamus ve serebellumda temel enerji kaynağı olarak glukoz kullanımı nedeniyle çok yoğun FDG tutulumu izlenir (85). Açlık durumunda, tüm vücut metabolizmasının yaklaşık %20'sini beyin metabolizması oluşturur (86). Enjekte edilen FDG dozunun yaklaşık %6'sı beyin tarafından tutulur (87).

Ayrıca ektranodal non-Hodgkin lenfomada oldukça sık tutulan bir alan olan Waldeyer halkası, tonsiller, tükürük bezleri ve dil kökünde değişkenlik gösteren oranlarda FDG tutulumu fizyolojik olarak izlenebilir (85). Genel olarak bu bölgelerdeki tutulumların simetrik

olması fizyolojik tutulumları tanımlamada yardımcı olur (86). Ağız tabanında da fizyolojik FDG tutulumu görülebilir. Yapılan bir çalışmada tükürükteki FDG konsantrasyonunun fizyolojik glukoz konsantrasyonundan daha fazla olduğu saptanmıştır (88). Larenks ve vokal kordlarda hafif, simetrik tutulum fizyolojik olarak izlenebilir ancak enjeksiyon sonrası konuşan veya sakız çiğneyen hastalarda larenkste ve masseter kas grubunda FDG tutulumu daha yoğun olarak izlenir.

Genç erişkinlerde ve çocuklarda timusda FDG tutulumu görülebilir. Bu genellikle karakteristik olarak “ters V” şeklindedir ve bu nedenle genellikle anterior mediasten tümörleri ile karışmaz. Bu tutulum genellikle bezin adolesans döneminde küçülmesi ile kaybolur. KT sonrasında timusun boyutlarında ve buna bağlı FDG tutulumunda artış görülebilir (89,90,91).

Miyokardial tutulum açlık durumuna ve kan glukoz düzeyine göre değişkenlik gösterir. Açlıkta miyokardial FDG tutulumu daha azdır çünkü bu durumda besin kaynağı olarak öncelikle yağ asitleri kullanılır ve serum insülin düzeyi düşüktür (86). Özellikle lenfomada perikardiyal tutulumun değerlendirilmesi zordur ve miyokardın yüksek FDG tutulumu göstermesi tanıyı daha da zorlaştırır. Torasik lenfoma olgularında yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı ve proteinin serbest olduğu bir diyet PET çekiminden 3-6 saat önce verildiği takdirde miyokardial tutulum azalacak ve mediastinal, perikardial ve kardiyak lenfomatöz tutulumlar daha doğru değerlendirilebilecektir (92). Normal meme dokusunda proliferatif glandüler doku nedeniyle orta düzeyde, diffüz FDG tutulumu görülebilir (93).

Bebeklik çağında çok yoğun miktarda bulunan kahverengi yağ dokusu yaş ilerledikçe azalır. Kahverengi yağ dokusu soğuk maruziyeti, yemek yeme veya artmış sempatik aktiviteye cevap olarak yağ asidi oksidasyonundan ATP elde edilmesi yerine glikolitik mekanizmaları kullanarak direk ısı oluşumunu sağlar. Bu durum, daha çok genç hastalar, kadınlar ve ince yapılı kişilerde soğuk kış aylarında kahverengi yağ dokusu bulunan boyun, supraklavikular bölge, aksillar bölge, torakal bölgenin paravertebral alanları, mediasten ve perinefritik alanlarda artmış FDG tutulumuna neden olmaktadır. Oluşan bu görünüm PET-BT'nin BT görüntüleri ile kolayca tanınabilir.

Gastrointestinal sistemde, özefagusta gastroözefageal reflü veya özefajit nedeniyle düşük düzeyde, lineer FDG tutulumu izlenebilir (86). Gastroözofagial bileşim yerinde genellikle küçük, fokal bir FDG aktivitesi görülür. Bu görünüm muhtemelen alt özofagus sfinkteri ile ilişkilidir ve ilgili bölgenin BT görüntülerinde anormal kalınlaşma ve kitle olmadıkça malignite ile ilişkili olarak değerlendirilmemelidir. Midede, düşük-orta düzeyde fizyolojik FDG tutulumu görülür. Özellikle fundusta lokalize diffüz tutulum paterni, nadiren de olsa malign tutulumlar ile karıştırılabilir. Fokal ve irregüler tutulumlar daha çok maligniteye işaret etse de, BT'nin yardımı olmadan lokal gastrit dışlanamaz (85).

Barsaklardaki FDG tutulumu barsak duvarında olur ve bu tutulum aktif düz kas, metabolik olarak aktif mukoza, barsak duvarındaki lenfoid doku, yutulan sekresyonlar veya kolonik mikrobik aktivitelerin çeşitli derecelerde katkısı ile ortaya çıkar. Çekumda, muhtemelen lenfoid doku yoğunluğuna bağlı olarak kolonun diğer kısımlarına kıyasla daha yoğun FDG birikimi görülür (86). Kolondaki FDG tutulumu tipik olarak segmental veya devamlılık gösteren bir yapıdadır. İnflamatuvar barsak hastalıkları diffüz veya segmental FDG tutulumuna yol açabilir.

Karaciğerde tipik olarak homojen ve düşük düzeyde FDG tutulumu izlenirken, dalak daha düşük düzeyde aktivite tutulumu gösterir (86). Granülosit koloni stimülan faktör (C-GSF) tedavisi alan hastalarda, dalakta diffüz artmış tutulum izlenebilir (94). Dalak immün sistemin bir parçası olduğu için, dalak dışı enfeksiyonlarda da diffüz FDG artışı gösterebilir.

İstirahatte iskelet kası enerji sağlamak için oksidatif yağ asidi metabolizmasını kullanır. İskelet kasının enerji ihtiyacı arttıkça kasa sağlanan oksijenindeki göreceli azalma ve dokunun oksidatif kapasitesine bağlı olmak üzere glikoliz major enerji kaynağı haline gelir. Dolayısıyla, FDG' nin tutulum fazında aktif kontraksiyon gösteren kaslarda artmış tutulum görülecektir. Bu nedenle, hastalara FDG enjeksiyonundan bir gün önceden itibaren yoğun egzersizden kaçınması ve FDG enjeksiyonundan sonra da yarı yatar pozisyonda oturması önerilir. İnsülin, kaslarda FDG tutulumunu arttıracığından FDG enjeksiyonundan önce veya hemen sonra verilmesi durumunda kaslarda yaygın FDG tutulumu oluşacaktır.

Kemik iliğinde genellikle hafif, karaciğerden daha düşük düzeyde, homojen aktivite tutulumu izlenir. Kemik iliği dağılımını etkileyen herhangi bir olay kemik iliğindeki FDG tutulumunu değiştirecektir. RT sonrası, kemik iliği FDG tutulumu zemin aktivitesi seviyesine kadar azalır ve hatta vertebra cisimleri hiç görünmez hale gelebilir. Granülosit koloni stimülan faktör, hematopoetik büyüme faktörü veya eritropoetin gibi hematopoetik sitokinlerle yapılan tedavi de diffüz artmış kemik iliği aktivitesine neden olabilir (95). Radyoterapi alanlarında ise kemik iliğinin yerini yağ dokusu alması nedeniyle azalmış FDG tutulumu izlenir (96). PET görüntülerinin değerlendirmesinde bu bulgu yanlış pozitif ve negatif sonuçlara neden olur.

Genitoüriner sistemde, glukozun aksine FDG böbrek tübüllerinden reabsorbe olmaz ve bu nedenle üriner sistemde yoğun aktivite izlenir. Toplayıcı sistemde yoğun aktivite birikimi, renal parankimal veya ürotelial tümörlerin tanısını zorlaştırabilir. Obstrüksiyon veya dilatasyon olması dışında üreterlerin boydan boya görülmesi beklenmez. Hem hidrasyonun sağlanması hem de diüretik uygulaması intrarenal sistem ve üreterlerden aktivitenin temizlenmesini kolaylaştırır. Ancak hastanın sırtüstü uzanmasına bağlı olarak göllenmiş fokal aktiviteler batında lenf nodu veya over tümörleri ile karışabilir (85,86).

Premenapozal bir kadında ovulatuvar ve menstruel fazlardaki uterus endometriumu artmış FDG tutulumu gösterir. Overlerde, enflamatuvar olaylar, ovülasyon ve bazı over kistleri lenfadenopati ile karışabilecek fokal tutulumlara neden olabilir. Fokal artmış tutulum fizyolojik korpus luteum kistinde de görülebilir (86). Testislerde normal olarak orta yoğunlukta simetrik FDG tutulumu gözlenir.

Semi-kantitatif Değerlendirme

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 semi-kantitatif sayısal analiz yöntemi olmasının yanında, PET ile tedaviye yanıtının belirlenmesinde ΔSUV değerlerinden yararlanılması çeşitli yönergelerde öngörülmektedir (97). Her ne kadar bir çok çalışmada hem tanı hem de tedavi yanıtı değerlendirilmesinde, tekrarlanabilirliğinin iyi olduğu gösterilse de bununla ilgili veriler sınırlıdır (98,99). Ayrıca SUV değerleri vücut yüzey alanı (SUV_{BSA}), glukoz düzeyi (SUV_{glukoz}), ve tümör volümüne (SUV_{peak}, SUV_{VOI}) göre modifiye edilerek çeşitli analizler yapılabilmektedir. Vücut kitle indeksi (BMI), serum glukoz düzeyi, radyofarmasötik ekstrevasyonu, enjeksiyon ile çekim arası geçen süre, lezyon boyutu ve çizilen ilgi alanları SUV’u etkileyen faktörler arasında sayılabilir.

$$SUV = \frac{\text{Seçilen alandaki ortalama aktivite (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz(mCi)/Vücut ağırlığı (kg)}}$$

Hodgkin Lenfomada PET-BT

HL’da FDG afinitesi oldukça yüksek ve hastalığın kemoterapiye duyarlı olması özellikle tedavi yanıtını değerlendirmeyi önemli hale getirmektedir. Hodgkin lenfoma için Hutchings ve ark.(100) tarafından yapılan farklı alt tiplerin FDG tutulumunun lezyon bazındaki metabolik aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, ortanca SUV_{max} değerleri; nodüler lenfosit predominant lenfomada (n: 12) 8,3 g/ml, nodüler sklerozan lenfomada (n: 147) 11,2

g/ml, mikst sellüler lenfomada (n: 36) 14,6 g/ml, sınıflandırılmayan klasik lenfomada (n: 13) 13,1 g/ml saptanmıştır.

Evreleme

Lenfoma ile yapılan ilk PET çalışmaları 1987’de başlamış olup non-Hodgkin lenfomalı 5 hastanın 4’ünde anormal FDG tutulumu gama kamera ile gösterilmiştir **(101)**.

Nodal, ektranodal tutulumların ve uzak organ metastazlarının tek bir tetkik ile gösterilebilmesi hem hasta konforu ve zaman yönetimi hem de tedaviye erken başlanabilmesi ve tedavi seçimi için önemlidir. Literatürde lenfoma evrelemede sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %79-99 ve %96-100 olarak bildirilmektedir **(102,103)**. Ayrıca rekürrens hastalık ve tedavi yanıtını mükemmel şekilde ortaya koyduğu da kanıtlanmıştır **(104,105,106,107,108,109)**. HL’nin evrelendirilmesinde FDG-PET taraması birçok çalışmada değerlendirilmiş, bu çalışmaların hemen hepsinde PET-BT ile hastanın evresinin değişen oranlarda arttığı veya azaldığı gösterilmiştir. Hasta evresindeki bu değişiklik çoğunlukla artış yönünde olup yaklaşık %30 civarındadır. Partridge ve arkadaşlarının 44 Hodgkin lenfoma hastasında yaptığı çalışmada; hastaların FDG PET-BT ile %40’nda evrelerinin yükseldiği ve %25’inde tedavinin değiştiği gösterilmiştir **(110)**. Erişkin hastalarda yapılan birçok çalışmada PET-BT’nin konvansiyonel yöntemler olan BT ve MR’a göre evrelemede üstün olduğu gösterilmiştir **(111-134)**. Pediatrik grupta ise Depas ve ark. larının yaptığı 28 hastalık bir çalışmada 18F FGD PET’in pediatrik grupta lenfoma değerlendirilmesinde yararlı bir yöntem olduğu ortaya konmuştur **(**

135). Ayrıca Montravers ve ark. larının yaptığı başka bir çalışmada hem evrelemede hem de tedavi yanıtını değerlendirmede kullanışlı bir yöntem olduğu ifade edilmiştir**(136)**. Cheng ve ark. ları ise 30 HL hastasını içeren 51 hastalık çalışmalarında evrelemede FDG PET BT’nin kontrastlı BT’den daha üstün bir tetkik olduğunu ortaya koymuşlardır**(137)**. Bu çalışmalar ışığında; FDG PET-BT günümüzde evrelemede ilk tercih edilen yöntem haline gelmiştir.

Kemik iliği tutulumu evrelemede önemli bir faktör olup, biyopsi yapmadan tutulumun değerlendirilmesi amacı ile FDG-PET kullanımı bazı çalışmalarda incelenmiştir. 13 çalışmanın irdelendiği ve 587 hastanın olduğu bir meta analizde, kemik iliği tutulumunu saptamada PET-BT’nin duyarlılığı %51, özgüllüğü %91 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada FDG-PET incelemesinin kemik iliği tutulumunu değerlendirmede faydalı olduğu ancak biyopsinin yerini alacak kadar etkin olmadığı saptanmıştır **(138)**. Bu sebeple, kemik iliği biyopsisi evrelemede standart bir uygulama olarak kullanılmaya devam etmektedir. Sugawara

ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada G-CSF kullanımı ardından izlenen kemik iliğindeki artmış FDG tutulumunun yaklaşık 4 hafta devam ettiği bulunmuştur. (139).

Klinik çalışmalar çerçevesinde, lenfomalarda FDG-PET kullanımı ile ilgili önerilerin birleştirildiği 2007 yılında yapılan uluslararası harmonizasyon projesinde (IHP, International Harmonization Project); HL vakalarında tedavi öncesi FDG-PET veya FDG-PET-BT incelemesi kuvvetle önerilmektedir (140).

İnterim PET

İnterim terimi lenfoma ile ortaya çıkmış olup toplam tedavi süresinin erken dönemi veya ortasında tedavi yanıtını ön görmek amacıyla yapılmaktadır. Lenfomada tümör hücrelerinin çoğunlukla kemosensitif olduğu düşünülecek olursa interim PET-BT erken tedavi yanıtını göstermede oldukça başarılıdır. Bununla birlikte tedaviden fayda görmeyen hastalarda tedavi rejiminin değişimi konusunda uyarıcı olabilmektedir.

Lenfomalar yüksek oranlarda kür elde edilebilen malignitelerden olmasına rağmen, tedavi stratejisi ile ilgili bazı karanlık noktalar mortalite ve morbidite oranlarının artmasına sebep olmaktadır. Bazı iyi prognozlu hastalar, daha ılımlı tedaviler ile kür olabilecekken, gereksiz yere yüksek doz ve agresif tedavilere ve bu tedavilerin toksik etkilerine maruz kalmaktadırlar. Diğer yandan tedaviye cevap vermeyecek kötü prognozlu bazı hastalar ise agresif kemoterapiler ve alternatif tedaviler yerine standart kemoterapilerle tedavi edilmektedir. Erken yanıt değerlendirmesi, iyi prognozlu hastalarda tedavi dozunu en aza indirmeyi, kötü prognozlu hastalarda da yoğunlaştırmayı hedefleyen bir stratejiye imkan tanır (141).

Riske dayalı tedavi olarak adlandırılan bu tedavi yönetiminde günümüzdeki en iyi araç, PET-BT ile erken dönemde tedavi yanıtının (kemosensitivite) görüntülenmesidir (142). Tedavi ortasında çekilen interim PET'in, erişkinlerde hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım için kuvvetli bir prognostik faktör oluşturduğu gösterilmiştir. Bu konuda çok merkezli pediatrik Hodgkin çalışmaları sürmektedir.

IHP tarafından belirlenen kriterler (tablo 7) tedavi sonu değerlendirme için geliştirilmiştir, interim-PET değerlendirmesi için önerilmemektedir. IHP tedavi cevabını araştırırken, interim-PET kemosensitiviteyi araştırır. IHP kriterleri yüksek oranda interim-PET pozitifliğine neden olabilir (143).

İlk interim-PET değerlendirmelerinde en az bir lenfatik odakta FDG tutulumu mevcut aktivite, mediasten kan havuzu aktivitesinden daha yoğun ise veya ektranodal bir

organda kendi fizyolojik background aktivitesinin üzerinde ise pozitif olarak kabul edilir. Negatif sonuç ise, önceden tutulum gösteren bölgeler dahil olmak üzere hiçbir bölgede patolojik tutulum saptanmaması olarak tanımlanmıştır. Zamanla karaciğer aktivitesinden düşük tüm tutulumlar negatif olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Negatif interim-PET'in uzun dönem remisyonu, pozitif interim-PET'in ise hemen her zaman nüks hastalığı gösterdiği bildirilmiştir. İnterim-PET'de düşük düzeyde rezidüel FDG tutulumu bulunması ise minimal rezidüel uptake (MRU) olarak adlandırılmıştır (144). MRU büyük ihtimalle kemoterapi sonrası inflamatuvar cevabı gösterir ancak çok küçük volümlü tümör ekarte edilemez. MRU tanımlaması özellikle yanlış pozitif değerlendirmeleri önlemek için çok önemlidir. Yanlış pozitifliklerin başında inflamatuvar reaksiyon gelmektedir. Lenfomada en sık görülen yanlış pozitiflik nedenleri; Tiroid adenomu, benign folliküler lenf nodu hiperplazisi, rebound timik hiperplazi, histiositik reaksiyon, toksoplazmozis, nonspesifik lenfadenit, tüberküloz, granülomatöz lenfadenit, pnömoni, sarkoidoz ve sarkoid benzeri reaksiyon, radyoterapiye bağlı pnömoni, eozinofilik granülom, inflamatuvar akciğer hastalığı, epiteloid hücre granülomu, plevral inflamasyon, eritema nodozum olarak sayılabilir.

Kendine özgü histopatolojisi nedeniyle, inflamasyon HL'de özellikle önem kazanmaktadır. HL'de tümörün %1'inden azını Reed- Sternberg hücreleri oluştururken, tümörün geri kalanını ise FDG tutulumundan sorumlu olan çok sayıda benign mononükleer hücre oluşturur. Bu nedenle erken evre HL'de interim-PET'deki MRU , düşük olasılıkla hastalığa işaret eder ve iyi prognozu öngörür (144). MRU ilk olarak 2005 yılında tanımlanmıştır. MRU kavramıyla ilgili son yıllarda çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. 2007'de Gallamini ve arkadaşları MRU'yu mediastinal kan havuzundan hafifçe fazla veya eşit yoğunlukta zayıf bir şekilde devam eden tutulum olarak nitelendirdiler (145). 2008'de Barrington ve arkadaşları karaciğer yoğunluğuna eşit veya daha az yoğunlukta rezidüel bir tutulum olarak önerdiler (146). İnterim-PET'in yorumlanmasındaki farklılıkları ortadan kaldırarak basit, tekrarlanabilir kriterler belirlemek amacı ile 2009 yılında Deauville'de bu konuda tecrübesi olan pek çok uzmanın katıldığı bir panel düzenlendi. Bu panelde 5 skorlu görsel bir skala üzerinde uzlaşmaya varıldı (147) ve Deauville kriterleri oluşturuldu.

Deauville PET Kriterleri:

- 1- Background'un üzerinde tutulum yok
- 2- Tutulum $\leq$ mediastinal kan havuzu (MBP)
- 3- Tutulum $>$ MBP fakat $\leq$ karaciğer
- 4- Karaciğer tutulumunun üzerinde ılımlı tutulum
- 5- Önemli derecede artmış tutulum

Görsel değerlendirmede skor 1, 2 ve 3 FDG-PET negatif, skor 4 ve 5 pozitif olarak kabul edildi. Negatif interim-PET'in uzun dönem remisyonu, pozitif interim-PET'in ise hemen her zaman nüks hastalığı gösterdiği bildirilmiştir. Skor 3, lokalize HL'da tedavi azaltılması planlandığında pozitif, ilerlemiş HL'da tedavinin kuvvetlendirilmesi planlandığında negatif olarak düşünülebilir (148). Güncel kılavuzlar interim-PET yorumlanmasında görsel değerlendirmenin yeterli ve uygun olduğunu öne sürse de bazı çalışmalarda kantitatif yöntemlerin de faydalı olduğu gösterilmiştir. Eğer bazal PET yapılmışsa SUVmax azalma oranı (Δ SUVmax) hesaplanabilir ve %66'dan daha fazla olan azalmalar olumlu bir yanıt olarak kabul edilir. Bu hesaplama için bazal ve interim-PET'te en yoğun FDG tutan lezyonların (bunlar aynı lezyon olmak zorunda değildir) SUVmax değerinin farkı bazal PET SUVmax'ına bölünür. Bazal PET'te düşük SUVmax'a sahip hastaların Δ SUVmax'ı %66'dan daha az olabilir ve eğer interim-PET'leri görsel olarak negatif ise olumlu kabul edilir. Δ SUVmax'ı %66'dan daha yüksek olduğu halde interim-PET'i görsel olarak pozitif olan hastalar da olumlu kabul edilir.

Gallamini ve arkadaşlarının ileri evre HL hastaları üzerinde yaptığı 260 hastalık bir çalışmada; 2. kür KT sonrası çekilen interim-PET'in, İPS'nin prognostik değerini gölgede bıraktığı ve ileri evre HL'nın riske dayalı tedavisinin planlanmasında tek önemli faktör olarak ortaya çıktığı sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca progresyonsuz sağ kalım 2 kür sonrası yapılan FDG-PET'de pozitifliği olan grupta %12,8, negatif olan grupta ise %95 ($p < 0,0001$) saptanmıştır. (145)

Zinzani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; HL tanılı 304 hastaya tanıda, 2 kür ABVD sonrasında ve tedavi sonunda FDG-PET incelemesi yapılmış. Ara değerlendirmede pozitiflik saptanan 53 hastanın 13'ünde (%24,5), negatif ara değerlendirmeye sahip 251 hastanın 231'inde (%92) devam eden remisyon görülmüş ve iki grup arasında ortanca 31 aylık takipte 9 yıllık progresyonsuz (%27,3 ve %91,7, $p = 0.00$) ve toplam sağ kalım (%62,5 ve %98,2 $p: 0.00$) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastalar evrelerine göre ayrıldığında ise ara değerlendirme FDG-PET pozitifliği olan 19 erken evre hastanın 4'ünde (%21) ve 34 ileri evre hastanın 9'unda (%26,4) devam eden remisyon görülmüşken, ara değerlendirmede FDG-PET negatifliği saptanan erken evre 128 hastanın 122'sinde (%97,6), ileri evre 123 hastanın ise 109'unda (%88,6) devam eden remisyon görülmüştür (149).

Terasawa ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde ise 360 ileri evre klasik HL hastasında FDG-PET ile ara değerlendirmenin duyarlılığı 0,81 (95% CI: 0,72–0,89) ve özgüllüğü 0,97 (95% CI: 0,94–0,99) saptanmıştır.

Barnes ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; ABVD tedavisi alan 96 erken evre bulky lezyonu olmayan iyi prognostik özelliklere sahip klasik Hodgkin hastasında ara değerlendirme ve tedavi sonu FDG-PET'in önemi araştırılmıştır. Ara değerlendirme FDG-PET; 4 yıllık progresyonsuz sağ kalımı [%87, %91 ($p=0,57$)] ve toplam sağ kalımı [%87, %100 ($p=0,09$)] belirlemede anlamsız saptanırken tedavi sonu PET sağ kalım oranlarında anlamlı farklılık yaratmıştır [Hastalıksız sağ kalım %54, %94 ($p<0,0001$), toplam sağ kalım (%84, %100) ($p<0,0001$)] (150).

Yine Hodgkin lenfomada, Hutchings ve ark.'nın (144) 77 hastalık çalışmasında, 2 yıllık hastalıksız sağ kalım, ara değerlendirme 2 kür KT sonrası FDG-PET pozitif grupta %0, negatif grupta %96 saptanmakla beraber, 4 kür ve tedavi sonu FDG-PET sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada her basamakta FDG-PET, BT'den daha üstün saptanmıştır. Gallamini ve ark.'nın (151), 108 kötü prognostik özellikteki ileri evre Hodgkin lenfoma hastası ile yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. İnterim-PET bulgularına göre tedavinin düzenlenmesi üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir.

Tedaviye Yanıt

Tedavinin etkinliğini belirlemede kullanılan tümör hacminin azalması geç görülen bir bulgu olmakla beraber; tedavi yanıtı, önceleri BT ile tümör boyutunun değerlendirilmesiyle yapılmaktadır. 1979 da yayınlanan WHO tedavi yanıt kriterleri lezyon boyutu, takip süresi, kaç lezyonun takip edileceği gibi sorulara cevap vermekte yetersiz kalınca 1999 yılında klinisyenler, radyologlar ve patoloğlardan oluşan bir grup araştırmacı tarafından, lenfomada BT ile yanıt değerlendirilmesi ile ilgili IWC (International Workshop Criteria) birçok araştırma için yol gösterici olan bir kılavuz yayınlanmıştır (152). Klinik uygulamalarda, FDG-PET incelemesinde görülen farklılıklar nedeni ile FDG-PET'in standardize edilmesi amacı ile 2007 yılında uluslararası harmonizasyon projesi (IHP) yapılmıştır. Bu proje sonunda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde FDG-PET ve FDG-PET-BT ile IWC kriterleri ile kombine edilerek yeni bir kılavuz çıkarılmıştır (140). Bu yeni kılavuzdaki kriterlerde, rezidü hastalık BT cevabından bağımsız olarak FDG-PET ile değerlendirilmiştir. BT'deki ölçümlere göre rezidü tutulum görülen hastalar; kısmi yanıt, stabil hastalık ve ilerleyici hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Günümüzde lenfomada tedaviye yanıt değerlendirmesi için 2007 yılında Cheson ve arkadaşlarının IHP yanıt kriterleri revize ettiği lenfoma yanıt kriterleri de tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır (143). Ayrıca 2009'da Response Criteria in Solid Tumors (RECIST) revize edilmekle birlikte başta lenfoma gibi fibrozis ve nekrozla iyileşerek nedbe

dokusu kalan tümörler olmak üzere anatomik değişimin yavaş olmasına bağlı boyut değişikliğinin net değerlendirilememesi hala bazı sorunlar oluşturduğu için hibrid görüntüleme sistemleri de devreye sokularak değerlendirmeye metabolik komponent eklenmiş ve PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) kriterleri oluşturulmuştur. PET-BT'nin dahil edilmesinin nedeni tedavi sonrası anatomik olarak tespit edilebilen kitlelerin sadece %20'sinde rezidüel canlı malign hücrelerin bulunmasıdır ki PET-BT ile nekrotik veya fibrotik doku ile rezidüel malign dokuların ayrımı yüksek doğrulukta yapılabilmektedir (143).

FDG-PET dokunun fonksiyonel durumunu gösterdiğinden tedavi sonrası değişikliklerin tanımlanmasında ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha doğru sonuçlar verir. FDG-PET canlı dokuyu nekroz veya fibrozisten ayırır, ancak KT sonrası mikroskobik rezidüel hastalığı ekarte edemez. Tedavi sonrası negatif PET sonucunun RT gerekliliğini ortadan kaldırıp kaldırmayacağı konusu hala tartışmalıdır.

Hemen hemen tüm çalışmalarda lenfomada tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET-BT, BT'ye göre daha üstün bulunmuştur. Yanlış pozitif sonuçları önlemek için PET görüntüleme KT bitiminden 1 ay, RT bitiminden en az 3 ay sonra yapılmalıdır (153).

Jerusalem ve ark.'nın toplam 174 HL ve 183 HDL hastasını içeren 8 çalışmayı değerlendirdikleri bir meta analizde tedavi yanıtını değerlendirmede ve prognozu belirlemede FDG-PET'in hassasiyeti %79 (%43-%100), özgüllüğü %94 (%77-%100), pozitif öngörü değeri %90, negatif öngörü değeri %81 saptanmıştır (154). Zijlstra ve ark.'nın 15 çalışmadaki 705 lenfoma (247 HL, 458 HDL) hastasını değerlendirdikleri bir analizde, ilk basamak tedavi sonrası FDG-PET'in hassasiyeti ve özgüllüğü Hodgkin lenfomada sırası ile %84 ve %90 olarak bulmuştur (155).

Tablo 6 IHP kriterlerine göre lenfomalarda tedaviye yanıt sınıflaması

	FDG Afiniteli İnisiyal PET	FDG Afinitesi Düşük İnisiyal PET
Tam Yanıt (TY)	FDG tutan tüm lezyonlarda tam regresyon ve kemik iliği biyopsisi negatif	Lenf nodlarının normal boyuta dönmesi ve ektranodal hastalıkta tam regresyon
Kısmi Yanıt (KY)	Lezyonların boyutunda %50'den fazla regresyon ve en az birisinde FDG tutulumu varlığı	Lezyonların boyutunda %50'den fazla regresyon
Progresif Hastalık (PH)	FDG tutan yeni lezyon, FDG tutulumu ile beraber lezyonların boyutunda %50'den fazla artış, Yeni-nüks kemik iliği tutulumu	1.5 cm'den büyük yeni lezyon, Lezyonların boyutunda %50'den fazla artış, Yeni-nüks kemik iliği tutulumu
Stabil Hastalık (SH)	Tam yanıt, parsiyel yanıt veya progresif hastalığa girmeyen grup	Tam yanıt, parsiyel yanıt veya progresif hastalığa girmeyen grup
PET pozitif: Lezyon >2cm ise FDG tutulumu mediastinal kan havuzu aktivitesinden belirgin, Lezyon <2cm ise FDG tutulumu background aktivitesinden belirgin		

Tablo 7 Lenfomalar için revize edilmiş yanıt kriterleri (Cheson ve ark. 2007) (140)

Yanıt	Klinik Tanım	PET yanıtı Nodal kitleler	Dalak, Karaciğer	Kemik iliği
Tam Yanıt	Hastalığa ait tedavi öncesi izlenen tüm klinik bulguların kaybolması	a. Tedavi öncesi FDG PET pozitif olup tedavi sonrası FDG PET boyuttan bağımsız negatifleşmesi b. Tedavi öncesi FDG PET yok ya da negatif ise tedavi sonrası BT'de boyut yanıtına bakılır 1cm'nin üzerindeki lenf nodlarının normal boyuta (<1cm) gelmesi	a. Klinik olarak palpe edilmiyor- b. Tedavi öncesi izlenen kitleler kaybolmuş	Tekrarlayan biopsilerde infiltrasyonun kaybolması
Kısmi Yanıt	Ölçülebilir hastalıkta küçülme ve yeni hastalık bölgesi olmaması	a. En geniş ve dominant 6 adet kitlede $\geq$ %50 azalma b. Diğer lenf nodlarında boyut artışı olmaması, c. Tedavi öncesi FDG PET pozitif izlenen alanların bir ya da bir kaçında FDG tutulumu azalarak devam etmesi. d. Tedavi öncesi FDG PET yok ya da negatif ise BT yanıt kriterleri kullanılır (BT'de boyut azalması).	a. Dalak ve karaciğerde boyut artışı olmaması b. Dalak ve karaciğerde izlenen nodüller lezyonların toplam çaplarında ya da bir nodülün en büyük çapında $\geq$ %50 azalma	Tedavi öncesi pozitif ise tedavi sonrası hücre tipi belirlenmeli
Stabil Hastalık	Tam/kısmi yanıt ya da Progresif Hastalık kriterlerine uymayan	a. Tedavi öncesi FDG PET pozitif ise önceki bölgelerde PET pozitifliğinin devam etmesi ve yeni bölge olmaması b. Tedavi öncesi FDG PET yok ya da negatif ise BT'de boyut değişimi izlenmemesi		
Relaps ya da Progresif Hastalık	Yeni lezyon ya da önceki lezyonlarda $\geq$ 50% boyut artışı	a. Yeni lezyon(lar) $\geq$ 1,5 cm izlenmesi b. Birden fazla nodda $\geq$ %50 boyut artışı Önceki kısa capı >1cm olan nodlarda $\geq$ %50 artış c. Tedavi öncesi FDG PET pozitif ise yeni lezyonlar izlenmesi	a. Önceki nodüllerin toplamında ya da tek bir nodülde $>$ %50 artış	Yeni ya da tekrarlayan tutulum

Yeniden Evreleme

HL olgularında tam remisyon sağlama başlıca hedeftir. Ancak, BT veya MRG gibi konvansiyonel yöntemler ile yapılan görüntüleme, tüm HL olgularının yaklaşık %64'ünde tekrar evreleme sırasında anormallikler göstermektedir (155). Rezidüel kitleler daha sıklıkla NS tip HL hastalarında görülür (153). Konvansiyonel anatomik görüntüleme, benign fibröz dokuyu ve inflamatuvar süreci veya mevcut malign hastalığı ayırt edemez. Tedavi tamamlandığında rezidüel kitlelerin bir kısmında canlı tümör kalıntısı olabilir ve nüks riski vardır (156 157). Yakın zamanda yapılan birçok çalışma ^{18}F FDG PET'in yeniden evrelemedeki değerini göstermektedir. Jerusalem ve ark. toplam 752 hastayı kapsayan meta analizde 17 çalışmayı derlemiş ve bu çalışmalarda toplamda PET'in doğruluğu %88-91 olarak bulunmuştur (155). PET'in pozitif öngörü değeri, NHL'da (%100) HL'ya (%74) göre daha iyidir ve negatif öngörü

değeri ise HL'da (%93) NHL'ya (%83) göre daha iyidir. HL'daki nispeten düşük pozitif öngörü değeri, Mikhael ve ark. nın belirttiği gibi muhtemelen HL'daki inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığına ve NHL'daki yüksek nüks hızına bağlıdır.

Birinci remisyondaki 192 Hodgkin hastasının FDG-PET ile takip edildiği retrospektif bir çalışmada, %7,8 oranda biyopsi ve takip görüntülemelerle yanlış pozitiflik saptanmıştır (158). Yine, Hodgkin lenfomada FDG PET-BT'nin takipteki yerinin incelendiği 2011 yılında yapılan çalışmada, toplam 161 hastaya %47'si ilk yıl, %27'si ikinci yıl, %14'ü üçüncü yıl ve %12'si dördüncü yıl olmak üzere 299 takip amaçlı FDG PET-BT incelemesi yapılmış (ortalama hasta başına 1,9 FDG-PET-BT). Toplam olarak 21 gerçek pozitif ve 55 yanlış pozitif PET-BT görülmüştür. Görülen gerçek pozitifliklerin birinde mide adenokarsinom ve bir diğerinde T hücreli lenfoma gibi farklı malign hastalıklar saptanmıştır. 10 hastada rutin PET-BT takibi, 9 hastada fizik muayene ve laboratuvar testleri, 2 hastada başka görüntüleme yöntemleri ve 1 hastada otopsi ile toplam 22 hastada ortalama 34 ay (2-96 ay) içerisinde nüks saptanmış. Toplam 299 FDG PET-BT incelemesinde rutin yapılan 211 FDG-PET incelemesinin gerçek pozitiflik oranı %5 ve pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %22 ile %100, duyarlılık %100, özgüllük %82 hesaplanmıştır (159).

Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından agresif NHL ve HL olan toplam 30 hastaya hem 1 kür 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 (160). HL'lı hastalarda 2 kür tedavi sonrası çekilen PET-BT sonuçlarının 4 ve 6 kür sonrası çekilenlere benzer olduğu ve prognostik bilgi verdiği gösterilmiştir (161). Hutchings ve ark. tarafından Evre I-IV 77 HL'lı hastada yapılan çalışmada 2 ve 4 kür KT sonrası PET çekilmiş, 2 kür KT sonrası PET negatifleşen 61 hastanın 3'ü, PET pozitif kalan 16 hastanın 11'i progrese olmuş (151). İki kür sonrası çekilen PET sonuçlarının progresyonsuz ve toplam sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır.

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. 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 (162).

MATERYAL METOD

Pediyatrik Hodgkin lenfomada ^{18}F FDG PET-BT'nin yeri başlıklı ve 2014/410 dosya numaralı çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 21.02.2014 gün ve 04 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulundu ve 11.11.2014 tarihli 1692 sayılı etil kurul tutanak karar formu ile bildirildi.

Hasta Grubu

Nükleer Tıp Departmanına 2009-2013 tarihleri arasında 18 yaş altı İnsizyonel-eksizyonel biyopsi sonrası histopatolojik olarak Hodgkin lenfoma tanısı almış, İstanbul Üniversitesi Pediatrik Hematoloji ve Onkolojisi Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dallarında takip ve tedavileri yapılan hastaların evreleme, interim ve tedavi yanıtı değerlendirme amacıyla departmanımızda yapılmış PET-BT çalışmaları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu amaçla ^{18}F FDG PET-BT görüntülemeleri yapılmış toplam 105 hasta değerlendirilmeye alındı. Bu hastalardan 18'i verilerine ulaşılamadığından çalışma dışı bırakıldı. 87 hastanın 15'inde ise sadece yeniden evreleme çalışması olması nedeniyle değerlendirilmeye alınmadı. 45 erkek ve 27 kadın toplam 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 12,9 (ortanca 14,5) idi. 72 hastanın toplam 175 çalışması geriye dönük olarak incelendi.

Evreleme çalışması; histopatolojik tanı konduktan sonra herhangi bir tedavi başlanmadan hastalığın vücuttaki yaygınlığını araştırmak amacı ile yapıldı.

İnterim PET; 2-4 kür KT sonrası; kemoterapiden en erken 15 gün en geç 21 gün sonra olacak şekilde interim PET çalışması yapılmıştır.

Tedavi yanıtı değerlendirilmesi; amacıyla ise tedavi bitimini takiben kemoterapi sonrası en az 15 gün, radyoterapi sonrası ise en az 8 hafta sonra olacak şekilde görüntüleme yapılmıştır.

Hastalara; İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji- Onkoloji Bilim dalının kullandığı Alman kemoterapi protokolü GPOH-HD 95 (Gesellschaft für Padiatrische Onkologie und hamatologie - Hodgkin Disease) ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü (İ.Ü.O.E.) Çocuk Hematoloji -Onkoloji Bilim dalının kullandığı İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü modifiye kemoterapi protokolleri uygulanmıştır.

Hastaların patoloji sonuçları, klinik evreleri, tedavileri, takip süresi varsa nüks tarihi, hastanın son durumu dosyalar gözden geçirilerek kaydedilmiştir.

Hastaların sağ kalım süreleri; toplam sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımda interim ve tedavi sonu PET'in prognostik değerleri hesaplandı. Toplam sağ kalım ilk tanı tarihinden son görülme tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. Çalışmaya katılan tüm hastalar yaşadığı için toplam sağ kalım %100 idi. Hastaların progresyonsuz sağ kalım süreleri ilk tanı tarihinden ilk nükse kadar geçen süre olarak belirlendi. Nüks görülmeyen hastaların son takip tarihleri baz alındı.

2008'de revize edilen WHO sınıflamasına göre hastaların histopatolojik subtipleri nodüler sklerozan, miks sellüler, lenfositten zengin, lenfositten fakir ve sınıflandırılmayan olarak gruplandırıldı. Hastaların evrelendirilmesi Ann Arbor evreleme sisteminine göre yapılmış olup hastalar klinik olarak evre 1, 2, 3 ve 4 olarak sınıflandırıldı. Dalak tutulumu ve varsa B semptomları belirlendi. Ayrıca evre 1-2 hastalar erken evre, evre 3-4 hastalar ileri evre hasta olarak gruplandırıldı.

Hasta Hazırlığı ve Görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen hastaların ^{18}F -FDG PET-BT görüntülemeleri yüksek rezolüsyonlu *Siemens Biograph 6 true point HD LSO* entegre PET-BT cihazında gerçekleştirildi. Görüntüler iterativ rekonstrüksiyon ile işlenerek BT ile atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerine dönüştürüldü.

^{18}F FDG görüntüleme için hastalara en az 4-6 saatlik açlık ve kahverengi yağ dokusu tutulumunu engellemek için aşırı fiziksel egzersiz ve soğuk maruziyetinden uzak durulmaları önerildi ve çekim öncesi hastalar ısıtıldı. 4-6 saatlik açlık sonrası açlık kan glukoz düzeyi 120 mg/dl altında olan hastalara kilolarına göre periferik venden intravenöz olarak pediatrik klavuzlara uygun olarak 3D görüntüleme için 3 MBq/kg ve 2D görüntüleme için 6 MBq/kg olacak şekilde ^{18}F FDG verildi (**163 164**). Böbrek yetmezliği olan hastalar haricinde tüm hastalara renal atılımı arttırmak ve üriner sistemde FDG yoğunluğunu azaltmak amacıyla pediatrik klavuza uygun olarak 0.5mg/kg (maksimum 20mg) dozunda diüretik (furosemid) yapıldı. Enjeksiyon sonrası 60-90 dakika yarı yatar pozisyonda dinlenme halinde hastalar bekletilip çekime alındı. Çekimde hareketi azaltmak için çekim öncesi eğer mümkünse hastaların uyutulması sağlandı. Çekim verteks-uyukluk proksimalini kapsayacak şekilde 6-8 yatak

ve yatak başına 3 dakikalık görüntüleme olacak şekilde alındı. Toplam çekim süresi yaklaşık 20 dakikaydı. Gerekli durumlarda alt ekstremiteler ve ilgili yerlerden ek görüntülemeler ilave edildi.

Değerlendirme

Hastaların 25/72'sinin PET1 çalışması dış merkezde yapılmıştı ve SUVmax değerleri dosyalarından ve CD kayıtlarından bakılarak yazıldı. SUV değeri verilmeyen hastalar Δ SUVmax değerlendirilmesine alınmadı. Dış merkezde çekilen PET çalışmalarından görüntüleri olanlar bölümümüzde detaylı konsülte edildi. 47/72 hastanın evreleme çalışmaları (PET1) birimimizde yapıldı ve primer tanı bölgesinin en yüksek SUV değeri kaydedildi. Toplam 68 hastanın primer lezyon bölgesinin SUVmax değerleri kaydedildi.

Hastaların tüm PET-BT çalışmaları deneyimli iki nükleer tıp hekimi tarafından değerlendirildi. Maksimum intensite projeksiyon (MIP) ve füzyon PET-BT imajları görsel ve semikantitatif olarak değerlendirildi. Tonsil, sağ ve sol servikal, sağ ve sol supraklaviküler, mediastinal, timik, sağ ve sol aksiller, batın, sağ ve sol inguinal lenf nodlarındaki nodal tutulumların en yüksek SUVmax değerleri ve karaciğer, dalak, kemik ve kemik iliği gibi ekstra nodal tutulumların ve uzak metastaz sayılabilecek organ tutulumları, zemin aktivite ve bu tutulumların SUV max değerleri kaydedildi.

Tüm hastalara tedavi öncesinde evreleme amaçlı bazal PET-BT çalışması PET1; 2-4 kür sonrası PET çalışmaları interim PET (PET2) ve tedavi sonu çalışmaları PET3 olarak adlandırıldı.

Evreleme (PET1): Tüm hastalara histopatolojik tanı sonrası herhangi bir tedavi almadan önce yapılan çalışma evreleme çalışması olarak adlandırıldı. Değerlendirmede her bir lenf nodu alanı incelendi ve primer lezyon alanındaki en yüksek SUV değeri (SUVmax) kaydedildi ve standart sapmaları hesaplandı. Zemin aktivitenin üzerindeki fizyolojik tutulum dışındaki fokal veya diffüz FDG tutulumu pozitif olarak kabul edildi. Genellikle fizyolojik artmış tutulum izlenen nazofaringeal bölge ve tonsillerin (Waldeyer halkası) SUVmax değerleri kaydedildi. Hasta ve fizyolojik tutulumlar ayırtedildi. Bunun dışında hastalık dışında izlenen timus dokusu, kemik büyüme plakları, özefagogastrik bileşke, konuşma ya da ağlamaya bağlı vokal kord tutulumu ve kahverengi yağ dokusu tutulumu fizyolojik olarak değerlendirildi. Hastaların fokal ya da diffüz kemik iliği ve dalak tutulumları ayrıca kaydedildi.

İnterim değerlendirme (PET2) ve tedaviye yanıt değerlendirme (PET3): KT ve RT sonrasında, KT'den en erken 15 gün RT'den en erken 12 hafta sonra olacak şekilde hastalara interim ve tedavi yanıt değerlendirme PET çalışmaları yapılmış olup değerlendirmede görsel ve semi kantitatif yöntemler kullanıldı. Değerlendirme raporlar üzerinden revize IHP (Cheson 2007 kriterleri) kriterleri kullanılarak yapıldı. PET1 çalışmasında izlenen primer hastalık bölgesinde tutulumunun izlenmemesi tam yanıt, ilk çalışmaya göre lezyonun FDG tutulumunda anatomik boyutundan bağımsız olarak %50'den fazla tutulumda azalma varsa kısmi yanıt, %50 ve üzerinde artış varsa progresif yanıt, değişiklik olmadıysa stabil hastalık olarak değerlendirildi (tablo 8)(140). 2009 yılından beri kullanılan Deauville kriterlerine göre ikinci bir görsel değerlendirme yapıp 5'li puan sistemine göre gruplandırıldı. Buna göre zemin aktivite düzeyinde tutulum olması ya da hiç tutulum olmaması 1, mediasten kan havuzundan düşük zemin aktiviteden yüksek tutulumlar 2, mediasten kan havuzundan yüksek karaciğer tutulumundan düşük olan tutulumlar 3, karaciğerden yüksek tutulumlar 4, karaciğerden oldukça yüksek olan ya da güncel çalışmada primer hastalık bölgesinde yeni olan tutulumlar 5 ve güncel çalışmada yeni olarak izlenen tutulumlar X olarak değerlendirildi. Bu sınıflama da konservatif okuma (1-3 puan alanlar; negatif 4-5 puan alanlar pozitif) ve sensitif okuma (1-2 puan alanlar; negatif, 3-5 puan alanlar; pozitif) olarak gruplandırıldı. Lezyonların, nazofarenksin, tonsillerin timusun SUVmax değerleri kaydedildi. Lezyon bölgelerinin PET1, PET2 ve PET3 SUVmax değerleri arasındaki fark alınarak Δ SUVmax hesaplandı. ROC analizi ile nazofarenks, tonsil, timus ve dalağın hastalık açısından pozitif kabul edilebilecek cut-off değerleri hesaplandı. Ayrıca yine ROC analizi ile progresyonsuz sağkalım analizleri yapıldı. Değerlendirmede kullanılan her 3 yöntemin birbiri ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkisine bakıldı.

Tablo 8 Cheson ve ark. 2007’de yayınlanan lenfoma tedavi yanıt kriterleri (140)

Yanıt	Klinik Tanım	PET yanıtı Nodal kitleler	Dalak, Karaciğer	Kemik iliği
Tam Yanıt	Hastalığa ait tedavi öncesi izlenen tüm klinik bulguların kaybolması	a. Tedavi öncesi FDG PET pozitif olup tedavi sonrası FDG PET negatifleşen rezidüel kitle (Boyuttan bağımsız) b. Tedavi öncesi FDG PET yok ya da negatif ise tedavi sonrası BT’de boyut yanıtına bakılır 1cm’nin üzerindeki lenf nodlarının normal boyuta (<1cm) gelmesi	a. Klinik olarak palpe edilmiyor- b. Tedavi öncesi izlenen kitleler kaybolmuş	Tekrarlayan biopsilerde infiltrasyonun kaybolması
Kısmi Yanıt	Ölçülebilir hastalıkta küçülme ve yeni hastalık bölgesi olmaması	a. En geniş ve dominant 6 adet kitlede $\geq\%50$ azalma b. Diğer lenf nodlarında boyut artışı olmaması, c. Tedavi öncesi FDG PET pozitif izlenen alanların bir ya da bir kaçında FDG tutulumu izlenmesi. d. Tedavi öncesi FDG PET yok ya da negatif ise BT yanıt kriterleri kullanılır (BT’de boyut azalması).	a. Dalak ve karaciğerde boyut artışı olmaması b. Dalak ve karaciğerde izlenen nodüler lezyonların toplam çaplarında ya da bir nodülün en büyük çapında $\geq\%50$ azalma	Tedavi öncesi pozitif ise tedavi sonrası hücre tipi belirlenmeli
Stabil Hastalık	Tam/kısmi yanıt ya da Progresif Hastalık kriterlerine uymayan	a. Tedavi öncesi FDG PET pozitif ise önceki bölgelerde PET pozitifliğinin devam etmesi ve yeni bölge olmaması b. Tedavi öncesi FDG PET yok ya da negatif ise BT’de boyut değişimi izlenmemesi		
Relaps ya da Progresif Hastalık	Yeni lezyon ya da önceki lezyonlarda $\geq 50\%$ boyut artışı	a. Yeni lezyon(lar) $\geq 1,5$ cm izlenmesi b. Birden fazla noda $\geq\%50$ boyut artışı Önceki kısa çapı >1cm olan nodlarda $\geq\%50$ artış c. Tedavi öncesi FDG PET pozitif ise yeni lezyonlar izlenmesi	a. Önceki nodüllerin toplamında ya da tek bir nodülde $>\%50$ artış	Yeni ya da tekrarlayan tutulum

Semi kantitatif değerlendirilmede; hastaların primer lezyon alanlarının SUV max değerleri kaydedildi. PET1 çalışmadan PET2 ve PET3 çalışmanın SUVmax farkı alınarak Δ SUV max değeri hesaplandı. Sadece bir hastada ilk lezyon alanı opere edildiği için PET0’da vücuttaki en yüksek SUV değeri kaydedildi ve takip çalışma buradan değerlendirildi. Δ SUVmax değerleri evreleme ile interim, evreleme ile tedavi yanıt ve interim ile tedaviye yanıt değerlendirme çalışmaları arasındaki fark alınarak oluşturuldu.

$$\Delta\text{SUVmax}_{1-2} = 100 \times \frac{\text{PET1 SUVmax} - \text{PET2 SUVmax}}{\text{PET1 SUVmax}}$$

$$\Delta\text{SUVmax}_{1-3} = 100 \times \frac{\text{PET1 SUVmax} - \text{PET3 SUVmax}}{\text{PET1 SUVmax}}$$

$$\Delta\text{SUVmax}_{2-3} = 100 \times \frac{\text{PET2 SUVmax} - \text{PET3 SUVmax}}{\text{PET2 SUVmax}}$$

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 21.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. P değeri 0,05'in (%95 CI ile) altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Yaş ve SUVmax tanımlayıcı istatistiklerinde veriler ortalama±STD (standart sapma) olarak gösterildi. Non parametrik veriler ortanca±STD olarak gösterildi. PET1, PET2 ve PET3 SUVmax değerleri ve PET1-PET2 SUVmax, PET1-PET3 SUVmax ve PET2-PET3 SUVmax değişim oranları belirlenerek, interim ve tedavi yanıtı PET-BT'nin tedavi sonrası progresyonsuz sağkalımı öngörmesi amacıyla ROC analizi ile değerlendirildi. PET2 ve PET3'ün hem deauville 2009 hem ΔSUVmax hem de Cheson 2007 ile tedavi sonu progresyonsuz sağkalımı öngörmesindeki sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer(NPV) ve doğruluk standart formüllere göre hesaplandı. ROC analizi yapılarak hastalık tutulumu gösteren dalak için cut off değeri belirlenmeye çalışıldı.

Tablo 9 Kullanılan standart formüller

		Gold Standart yöntem	
		(+)	(-)
Araştırılan yöntem	(+)	GP	YP
	(-)	YN	GN

DUYARLILIK (SENSİTİVİTE): GERÇEK POZİTİF (GP)/GERÇEK POZİTİF (GP)+YANLIŞ NEGATİF (YN)

ÖZGÜLLÜK (SPESİFİSİTE): GERÇEK NEGATİF (GN)/GERÇEK NEGATİF (GN)+YANLIŞ POZİTİF (YP)

DOĞRULUK ORANI: GP+GN/TOPLAM OLGU SAYISI

POZİTİF PREDİKTİF DEĞER (PPD): GP/GP + YP

NEGATİF PREDİKTİF DEĞER (NPD): GN/GN +YN

Sağkalım analizleri için Kaplan Meier testi, korelasyon için Spearman's korelasyon testi, yöntemler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Mann Whitney-U, independent samples t test, Kruskal-Wallis ve ki-kare testleri kullanıldı. Tablo 10'da çalışmamızda bakılan parametreler verilmektedir.

Tablo 10 Çalışmada bakılan parametreler

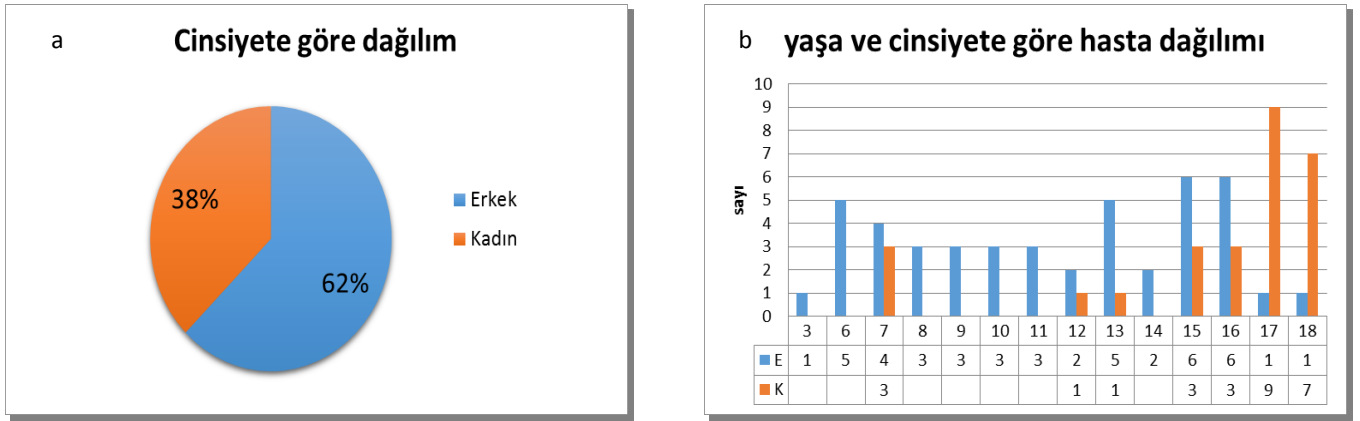
<u>PET1 (EVRELEME)</u>	<u>PET2 (İTERİM)</u>	<u>PET3 (TEDAVİ SONU)</u>
SUVMAX (ort±std) Lezyon bölgesi, karaciğer, zemin aktivite, mediastinal kan havuzu, timus ve Waldeyer halkası	SUVMAX (ort±std) Lezyon bölgesi kısmi ve tam yanıt	SUVMAX (ort±std) Lezyon bölgesi kısmi, tam yanıt ve nüks
DALAK (hasta&fizyolojik) (ort±std) cut-off değerleri	ΔSUVMAX 1-2 cut-off değerleri, PFS analizleri	ΔSUVMAX 1-3 cut-off değerleri, PFS analizleri
	DEAUVİLLE 2009 sensitif ve konservatif okuma. PFS analizleri	DEAUVİLLE 2009 sensitif ve konservatif okuma. PFS analizleri
	CHESON 2007 kısmi ve tam yanıt. PFS analizleri	CHESON 2007 kısmi, tam yanıt ve nüks. PFS analizleri
	PFS (sensitivite, spesifite, NPV, PPV)	PFS (sensitivite, spesifite, NPV, PPV)
	ΔSUVmax, Deauville ve Cheson2007'nin birbiri ile ilişkisi	ΔSUVmax, Deauville ve Cheson2007 nin birbiri ile ilişkisi

BULGULAR

Genel Bulgular

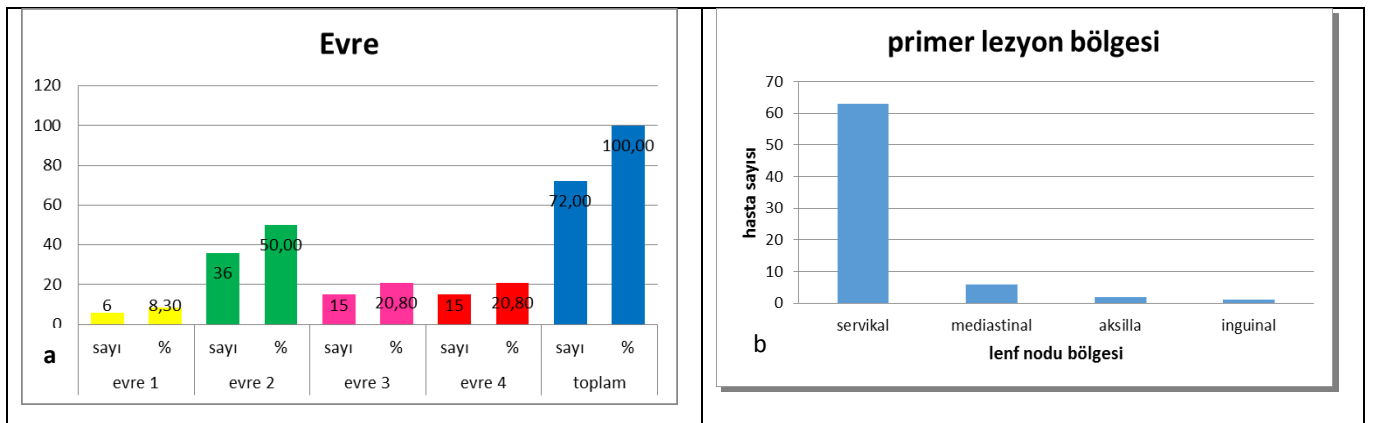
Çalışmaya dahil edilen toplam 72 hastanın 45'i erkek (%62,5) 27'si kadın (%37,5) idi. Hastaların yaş ortalaması 12,9 (3-18; ortanca yaşı 14,5 $\pm$ 4,18) olarak hesaplandı. Ortalama takip süresi 33,6 $\pm$ 17,8 ay(4,4-68,7) olarak bulundu. Grafik 1'de hastaların cinsiyete (a) ve yaşa göre (b) dağılımı gösterilmektedir.

Grafik 1 a. Cinsiyete göre dağılım. b.yaşa göre dağılım



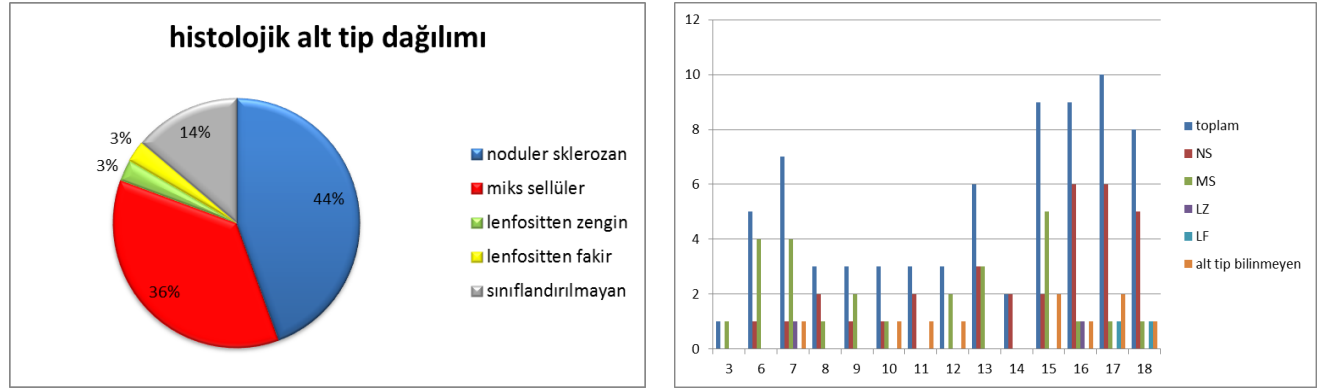
Tüm hastalar bazal PET-BT bulgularına göre Ann Arbor evreleme sistemi kullanılarak evrelendirildi. Evre I ve IIA olan hastalar erken evre (n: 31); evre IIB, III ve IV (n:41) olan hastalar ise ileri evre olarak ikiye ayrıldı. Bu hastaların Ann Arbor sınıflamasına göre yapılan evrelemesinde; 6'sı evre 1 (%8,3), 36'sı evre 2 (%36), 15'i evre 3 (%20,8) ve 15'i evre 4 (%20,8) idi. Evre 4 hastaların 9'unda uzak organ metastazı vardı: 7'si akciğer 1'i kemik ve 1'i kas içi yumuşak doku metastazı nedeniyle takip edilmekteydi. 26 hastanın (%36,1) B semptomları, 16 hastanın (%20,8) ise klinik olarak dalak tutulumu mevcuttu. Grafik 2a'da evreye göre dağılım gösterilmiştir.

Grafik 2 Evreye(a) ve primer lezyon bölgesine(b) göre hastaların dağılımı



72 hastanın 2008’de revize edilen WHO sınıflamasına göre; 32’si nodüler sklerozan, 26’sı miks sellüler, 2’si lenfositten zengin 2’si lenfositten fakir ve 10 tanesi alt tipi sınıflandırılmayan olarak sınıflandırıldı. Grafik-3’de histolojik alt tip dağılımı ve yaşa göre histolojik alt tip dağılımları verilmiştir.

Grafik 3 Histolojik alt tip % dağılımı (a) ve yaşa göre dağılımı (b)



Hastaların tamamı (n:72) nodal hastalıktan tanı almıştı. Ekstranodal hastalıktan tanı alan hasta yoktu. Hastaların 63’ü servikal, 6’sı mediastinal, 2’si aksiller, 1’i inguinal bölgeden tanı almıştı. İnguinal bölgeden tanı alan hastaya eksizyonel biyopsi yapılmış olup 2. en yüksek SUVmax değeri olan batın SUVmax değeri değerlendirmeye alındı (Grafik 2-b).

Tablo 11 EBV ile PET1 SUVmax ve ΔSUVmax 1-2 ilişkisi

		EBV		z	p
		Negatif	Pozitif		
PET 1 SUVmax	Hasta Sayısı	7	27	0,573	0,567
	Ortalama	11,06	10,47		
	Median	11,7±4,47	9,92±5,21		
	Minimum	5,00	2,79		
	Maksimum	18,11	23,09		
	Missing	0	1		
ΔSUVmax 1-2	Hasta Sayısı	7	27	0,150	0,881
	Ortalama	77,13	75,78		
	Median	90±26,83	81,6±20,37		
	Minimum	29,88	30,23		
	Maksimum	92,86	97,14		
	Missing	2	4		

Hastaların 31 tanesi GPOH-HD 95 protokolüne 41'i ise İ.Ü.O.E. tedavi protokolü ile tedavi edilmişti (Tablo-13). Hastaların 34'ünün patoloji sonuçlarında EBV ekspresyonu ile ilgili bilgiye ulaşıldı. Bunların 27 (%79,4) tanesi pozitif iken 7 (20,6) tanesi negatifti. Primer lezyonun SUVmax ve Δ SUVmax1-2 değeri ile EBV pozitifliği arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (p: 0,954)(tablo-11). Hastaların bütün demografik verileri tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo 12 Hastaların Demografik Verileri

Hastaların Demografik Bilgileri		
Hasta sayısı		Hasta Sayısı
E K	E	45
	K	27
Yaş ortalaması (yaş aralığı)		12,9 (3-18)
Histolojik alt tip		
Nodüler sklerozan		32
Miks Sellüler		26
Lenfosit zengin		2
Lenfosit fakir		2
Alt tipi Belirsiz		10
Evre		
Evre 1	A	4
	B	2
Evre 2	A	27
	B	9
Evre 3	A	5
	B	10
Evre 4	A	10
	B	5
Erken evre		31
İleri evre		41
Ortalama takip süresi		33,6 (4-68,7)
EBV	Pozitif	27
	Negatif	7

Tablo 13 Hastaların aldığı tedavilere göre dağılımı

Alınan Tedavi		
	Hasta sayısı	%
ABVD + RT	41	56,9
OEPA + COPP + RT	31	42,11
Total	72	100,0
ABVD: Doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin OEPA/OPPA: Vinkristin, Prokarbazin (Etoposid), Prednison, Doksorubisin COPP: Siklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednison RT: Radyoterapi		

Hastaların PET bulgularına göre 5'inde kemik iliği tutulumu mevcuttu. Bunların yalnızca 2 tanesinde histopatolojik olarak kemik iliği tutulumu saptanabildi. Burada erken evre pediatrik grupta kemik iliği biyopsisinin bazı hastalarda yapılmaması ya da ileri evre hastalarda biyopsi yeri ile PET-BT tutulum yeri uyumsuzluğu olduğu düşünülebilir. Hastalardan 3'ünün sakroiliak biyopsisi negatif bildirilmekle birlikte biyopsi sonrası yapılan PET görüntülemelerinde femur mediallyerinde kemik iliği tutulumu izlenmektedir. Bu bulgulara göre PET-BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %95,5 PPV %40,0, NPV %100 ve doğruluk %91,7 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların PET bulgularına göre 23'ünde dalak tutulumu saptanmıştı. 6'sı fokal 12 tanesi diffüz olmak üzere 18 SUVmax değeri ölçülebildi. Fokal tutulumların ortalama SUVmax değeri $7,90 \pm 4,83$ hesaplanırken; diffüz tutulumların $2,67 \pm 1,14$ olarak hesaplandı. Bu hastaların 21 (%29,1) tanesi, klinik olarak dalak tutulumu anlamlı kabul edilerek tedavi edildi. 2 hasta PET-BT'de karaciğerden yüksek diffüz tutulum göstermesi nedeniyle dalak tutulumu açısından anlamlı kabul edilmekle birlikte klinik olarak dalak tutulumu gösterilemedi. PET'te dalak tutulumu izlenmeyen vakaların klinikte dalak tutulumu saptanmadı. Buna göre PET-BT'nin dalak tutulumunu göstermedeki duyarlılığı %100, özgüllüğü %96,1 PPV %91,3, NPV %100 ve doğruluk %97,2 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların klinik değerlendirmesinde; 9 hasta takip esnasında nüks olmuştur. Nüks olan hastaların yaş ortalaması $14 \pm 3,08$ idi. Hastaların biri hariç hepsi ileri evre gruptaydı (evre 2A (n:1); evre 2B (n:1), evre 3 (n:3), evre 4 (n:4)). Yine biri hariç hepsinin primer lezyon bölgesi servikal yerleşimliydi. 4 hasta nodüler sklerozan histolojik alt tipe sahipken 5 hastanın miks sellüler grupta olduğu saptandı. Bu hastaların 3 tanesinde dalak tutulumu izlendi. Ortalama takip süresi $33 \pm 22,3$ ay ve nükse kadar geçen ortalama süre $19 \pm 14,6$ ay olarak hesaplanmıştır.

Analizler

Waldeyer halkası, Timus ve Dalak

57/72 hastanın PET2 çalışması mevcuttu. 30/57'sinin ve geriye kalan 16/72 hastanın tedavi sonu PET3 çalışması bulunuyordu. Toplam 175 PET-BT değerlendirmeye alındı. Hastaların Waldeyer halkası (tonsil ve nazofarenks), dalak ve timus dokusu SUVmax ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Tüm çalışmaların bölgelere

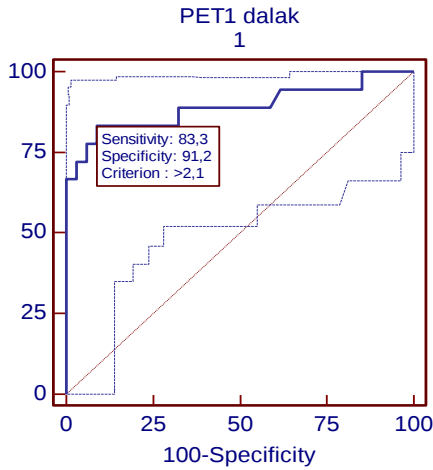
göre ortalama SUVmax değerleri **tablo-14’de** verilmiştir. Tüm hastaların verilerine bakıldığında zemin aktivite ortalama $0,52 \pm (0,1-1,45)$ olarak bulunmuştur. Mediastinal kan havuzu aktivitesi ort. $1,39 \pm 0,48 (0,47-4,34)$ ve karaciğer aktivitesi ort. $1,93 \pm 0,69 (0,58-5,75)$ olarak hesaplanmıştır. Dalak ort.SUVmax değeri karaciğerden hafifçe yüksek ve $2,07 \pm 1,61$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 14 Tüm çalışmaların bölgelere göre ortalama SUVmax değerleri

		çalışma sayısı	ort $\pm$ std	ortanca	min	mak
lezyon bölgesi	PET1	68	$11,37 \pm 5,5$	11,15	2,46	26,00
	PET2	57	$2,1 \pm 1,65$	1,60	0,40	8,70
	PET3	46	$2,88 \pm 2,22$	2,89	0,30	10,60
Tonsil	PET1	45	$6,25 \pm 2,78$	6,08	1,30	15,40
	PET2	52	$6,7 \pm 4,39$	5,38	2,10	23,90
	PET3	48	$7,23 \pm 3,65$	6,45	0,80	15,50
	toplam	145	$6,73 \pm 3,70$	5,90	0,80	23,90
Nazofarenks	PET1	46	$6,09 \pm 3,33$	5,00	1,50	14,90
	PET2	52	$5,52 \pm 4,31$	4,10	1,64	22,40
	PET3	48	$5,65 \pm 3,27$	4,70	1,90	14,30
	toplam	146	$5,74 \pm 3,67$	4,62	1,50	22,40
Timus	PET1	48	$2,36 \pm 1,99$	2,26	0,22	8,10
	PET2	18	$2,33 \pm 1,00$	2,40	0,46	4,73
	PET3	19	$3,43 \pm 1,07$	3,60	1,20	5,97
	toplam	85	$2,50 \pm 1,62$	2,50	0,22	8,10
Dalak	PET1	52	$2,62 \pm 2,57$	1,83	0,82	16,00
	PET2	52	$1,72 \pm 0,50$	1,71	0,90	3,30
	PET3	48	$1,87 \pm 0,66$	1,80	0,48	4,61
	hasta	18	$4,51 \pm 3,69$	3,45	1,2	16
	sağlam	34	$1,62 \pm 0,44$	1,59	0,82	2,76
	toplam	152	$2,07 \pm 1,61$	1,74	0,48	16,00
zemin aktivite	PET1	45	$0,46 \pm 0,15$	0,41	0,16	0,79
	PET2	52	$0,54 \pm 0,19$	0,49	0,24	1,26
	PET3	48	$0,55 \pm 0,21$	0,51	0,10	1,45
	toplam	145	$0,52 \pm 0,19$	0,50	0,10	1,45
mediastinal kan havuzu	PET1	45	$1,29 \pm 0,46$	1,24	0,47	2,79
	PET2	52	$1,37 \pm 0,40$	1,30	0,80	2,31
	PET3	48	$1,50 \pm 0,57$	1,38	0,50	4,34
	toplam	145	$1,39 \pm 0,48$	1,32	0,47	4,34
Karaciğer	PET1	45	$1,77 \pm 0,53$	1,70	0,70	3,24
	PET2	52	$1,94 \pm 0,56$	1,88	1,08	3,33
	PET3	48	$2,08 \pm 0,90$	1,89	0,58	5,75
	toplam	145	$1,93 \pm 0,69$	1,81	0,58	5,75

Hastaların dalakta hastalık ve fizyolojik tutulumlarının ROC analizi ile yapılan değerlendirilmesinde ise dalak için %83 duyarlılık ve %91 özgüllük ile cut off değeri **2,1** bulunmuş olup bu değerler üzerinde SUV tutulumu hastalık açısından anlamlı olarak saptanmıştır (**Grafik-4**).

Grafik 4 Dalak SUVmax değerinin ROC analizi ile cut-off değeri



Lezyon Bölgelerinin SUVmax ve ΔSUVmax'a göre Değerlendirilmesi

PET 1 primer lezyon bölgesinde; SUVmax ortalama değeri $11,37 \pm 5,5$ (2,46-26), PET 2'de $2,1 \pm 1,65$ (0,4-8,7) ve PET 3'de $2,88 \pm 2,22$ (0,3-10,6) olarak hesaplandı (tablo-14). Primer lezyon bölgesinin PET1 ve 2, PET1 ve 3 ve PET2 ve 3'den alınan SUV max değerlerinin yüzde değişimine (Δ SUVmax) bakıldığında; Δ SUVmax PET1-2 ortalama $\%77,4 \pm 19,5$ ($\%29,8-97,1$), PET1-3 $\%68,83 \pm 30,44$ ($-\%37,6-97,73$), PET2-3 $-\%48,60 \pm 123,9$ ($-\%536,36-65,22$) olarak hesaplandı.

Hastaların primer lezyonlarının yerleşimine ve erken-ileri evre olmasına göre SUVmax, Δ SUVmax1-2 ve klinik nüks olup olmaması birlikte incelendiğinde; primer lezyonu mediasten yerleşimli hastalarda PET1 SUVmax değerinin servikal bölgeye göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p: 0,024). Klinik nüks servikal lezyonlarda çok görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,783) (Tablo 16). İleri evre hastalarda PET1 SUVmax değeri erken evre hastalara göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,003). İleri evre hastalarda Δ SUVmax1-2 daha yüksek saptanmakla birlikte Δ SUVmax1-2 ile erken-ileri evre arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p: 0,073). (Tablo-15)

Tablo 15 Ort SUVmax ve ΔSUVmax değerleri ile lezyon yerleşim yeri, erken-ileri evre dağılımı

		Primer hastalık bölgesi							
		servikal	mediasten	z	p	Erken evre	İleri evre	z	p
PET1 SUVmax	Hasta sayısı	60	5			31	41		
	Mean	11,53	16,08			10,96	12,91		
	Median	10,75 ±7,86	16,10 ±3,97	2,253	0,024	8,35±10,58	12,75±4,70	2,985	0,003
	Minimum	2,46	11,30			2,46	3,79		
	Maximum	55,90	22,00			55,90	25,60		
ΔSUVmax1-2	Hasta sayısı	47	4			31	41		
	Mean	77,03	84,15			73,90	82,11		
	Median	82,84 ±20,05	80,65 ±8,85	0,385	0,7	81,59 ±20,07	90,28 ±17,77	1,795	0,073
	Minimum	29,88	78,23			30,23	29,88		
	Maximum	97,14	97,06			96,28	97,14		

Tablo 16 Lezyon yerleşim yeri ile klinik nüks arasındaki ilişki

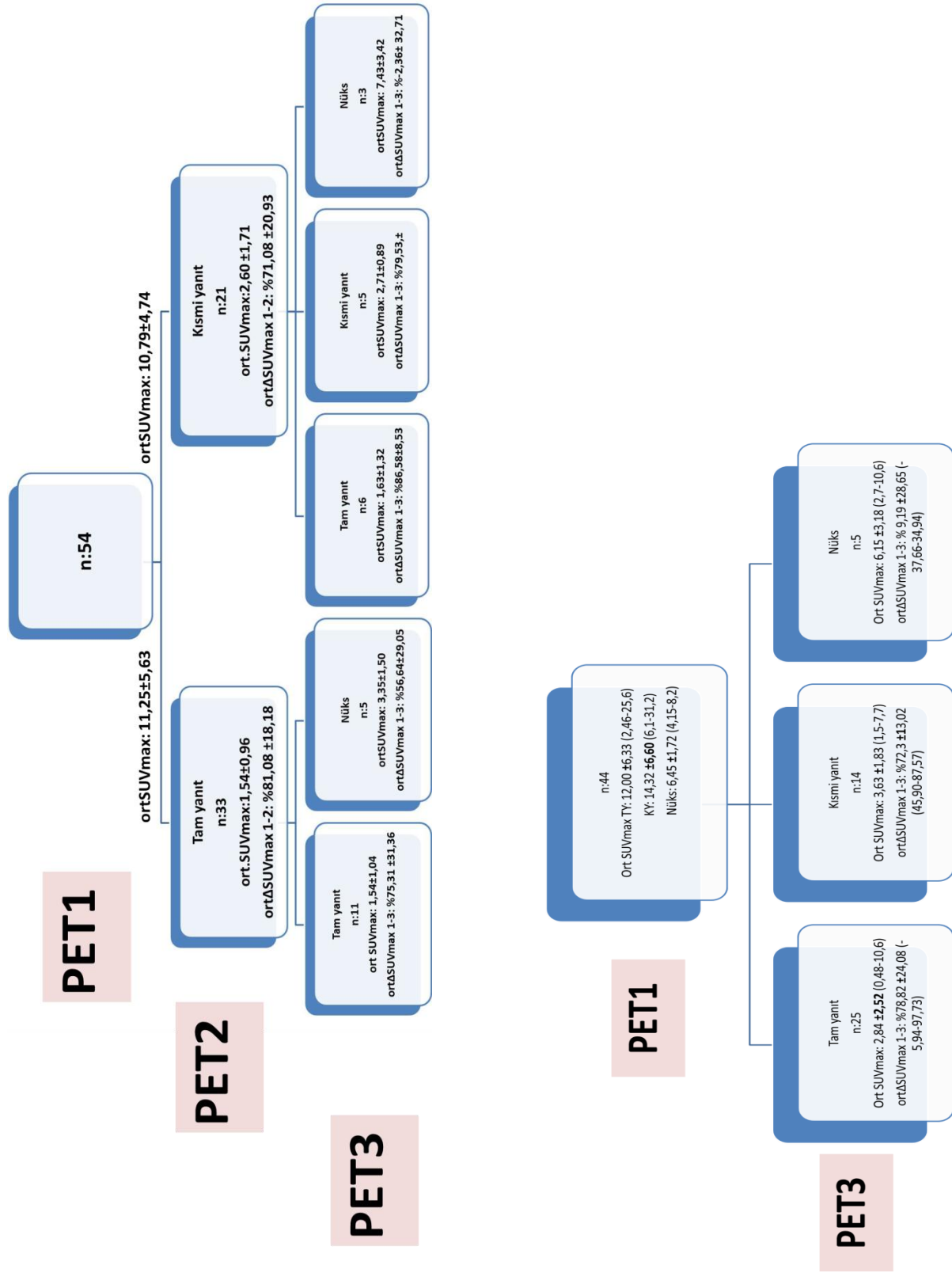
Klinik nüks		servikal	mediasten	ki-kare	p
		Hasta sayısı	Hasta sayısı		
Yok	Hasta sayısı	55	5	0,076	0,783
	%	87,3%	83,3%		
Var	Hasta sayısı	8	1		
	%	12,7%	16,7%		

Cheson 2007'ye göre Lezyon Bölgelerinin Değerlendirilmesi

Hastaların 57 PET2 çalışmasında SUVmax değerleri bulunan 21/24 tanesi kısmi yanıt, 33 tanesi tam yanıt gösterirken; tedavi sonu PET-BT'de 14 tanesi kısmi yanıt, 5 tanesi nüks, 27 tanesi tam yanıt göstermiştir.

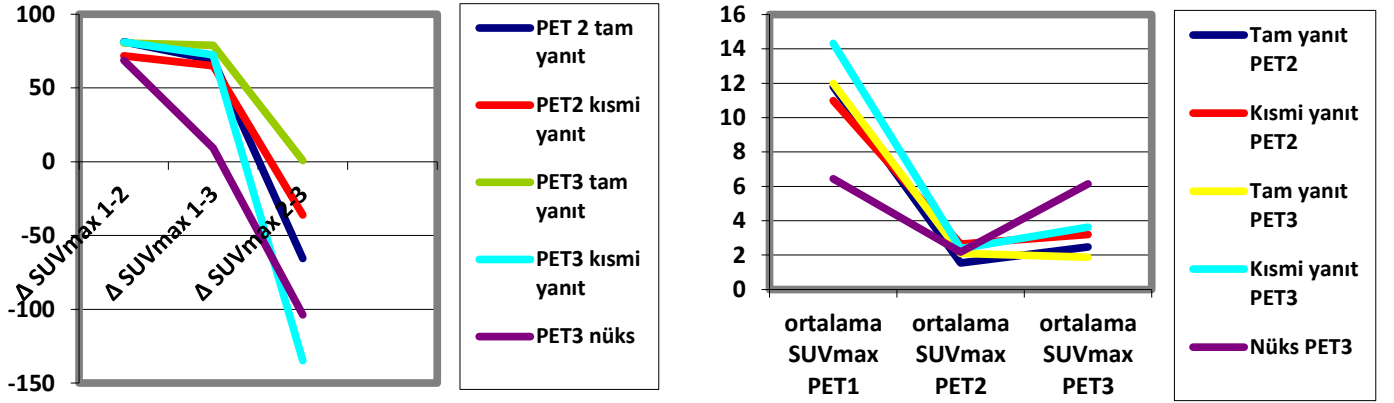
Lezyon bölgesinin PET2 ve PET3 çalışmalarda Cheson 2007 kriterlerine göre gösterdiği yanıtı bakılarak hesaplanan ortalama SUVmax ve ΔSUVmax değerleri **Şekil-5'**de gösterilmektedir. PET2 çalışmada tam yanıt gösteren hastaların iki çalışma arasında ort. %80 SUV max (ΔSUVmax1-2) değerinde azalma gösterdiği ve SUV değerlerinin 1,5'a gerilediği saptanmıştır. Kısmi yanıtta ise bu değerler sırasıyla %71 ve 2,6 düzeyindedir. PET3 çalışmasında ise tam yanıt gösteren hastaların primer lezyonların ort. SUV değeri 1,8 iken kısmi yanıt gösterenlerin 1,9, nüks olan hastaların ise 6,1 olarak bulunmuştur. PET3'de saptanan bu değerlerde; nüks-tam yanıt ve nüks-kısmi yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı SUVmax farkı saptanmıştır (p:0,007). Sırasıyla ΔSUVmax1-3 değerleri %78, %72 ve %9

olarak hesaplanmıştır. Tüm veriler Tablo 14’de verilmiştir. Cheson 2007 tedavi yanıtına göre tüm çalışmaların ortalama SUVmax ve Δ SUVmax değişimi **Grafik-5’de** gösterilmiştir.



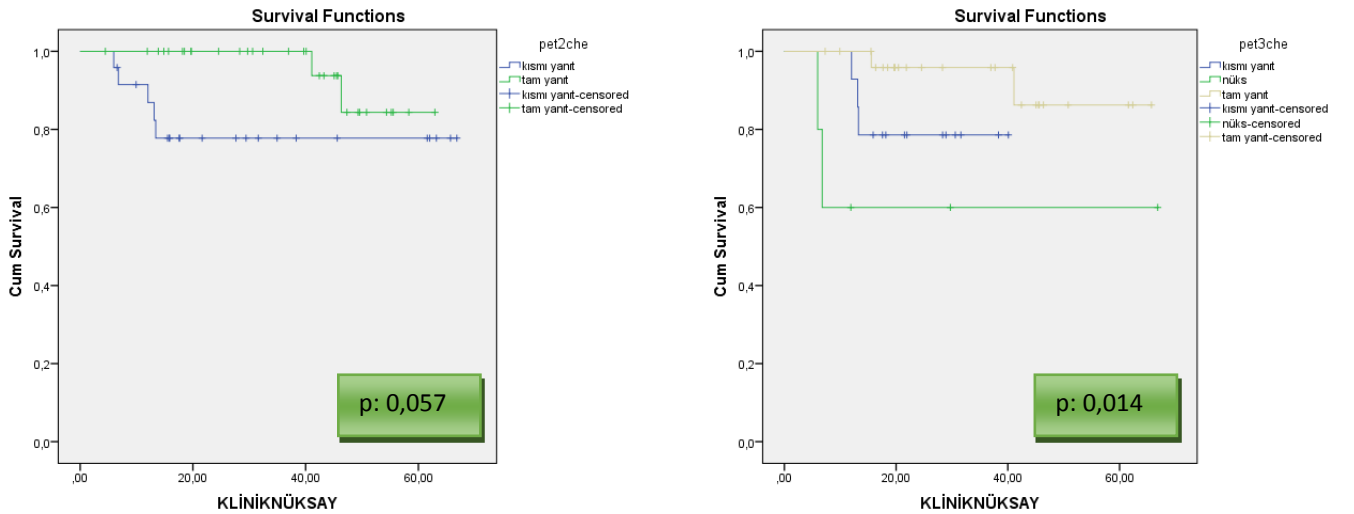
Şekil 5 Hastaların Cheson 2007 yanıt değerlendirmesine göre dağılımı

Grafik 5 Cheson 2007'ye göre ortalama SUVmax ve Δ SUVmax değişim grafikleri



Tüm grupta 1. yıllık PFS 95.7 ± 0.24 2. Ve 3. yıllık 89.6 ± 0.37 4 ve 5 yıllık PFS 80.8 ± 0.69 olarak bulunmuştur. Ortalama takip süresi 59ay (54-66.8ay)dır. PET2 çalışmasında Cheson 2007 tedavi yanıt değerlendirme bulguları ile klinik nüks kıyaslandığında; 1. yılda kısmi yanıtlılarda PFS 77.8 tam yanıtlılarda 100 ; 2. ve 3. yılda tam yanıtlılarda 100 ; 4. Yılda tam yanıtlılarda 84.4 olarak hesaplanmıştır. ve istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptanmıştır (p: 0,057). PET3 çalışmasının Cheson 2007 tedavi yanıt değerlendirme bulguları ile klinik nüks kıyaslandığında; 1. yılda nükslerde PFS 60 , kısmi yanıtlılarda 93 , tam yanıt gösterenlerde 95.8 ; 2. yılda kısmi yanıtlılarda 78.6 , tam yanıtlılarda 95.8 ; 3. yılda ise tam yanıtlılarda 86.3 olduğu görölmektedir ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p: 0,014). **Grafik 6'da** sağkalım analizleri izlenmektedir.

Grafik 6 PET2 ve PET3 çalışmasının Cheson 2007'ye göre PFS analizi

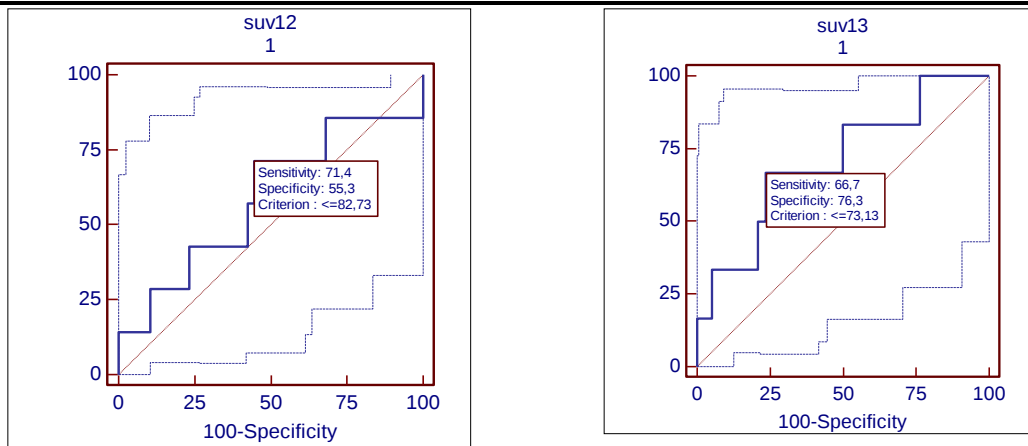


ΔSUVmax ile Lezyon Bölgelerinin Değerlendirmesi

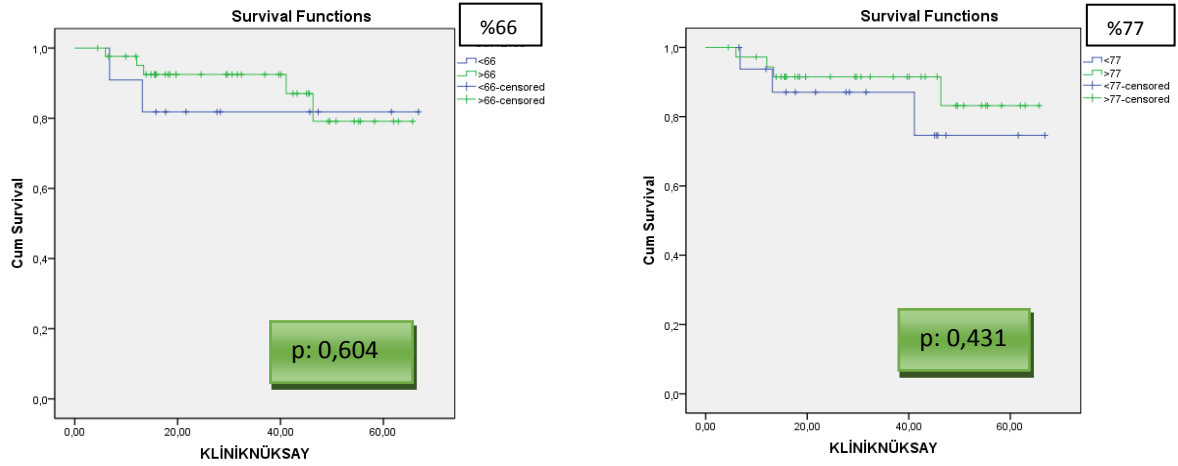
PET1 hastalarının 68'inin; PET2 hastalarının 56'sının; PET3 hastalarının 46'sının SUVmax verilerine ulaşılabildi. ΔSUVmax değerleri formüllere göre hesaplandı. Verilere göre ΔSUVmax cut-off değeri ROC analizi ile ΔSUVmax1-2 için %71,4 duyarlılık ve %55,3 özgüllük ile **%82** hesaplanmış olmakla birlikte PFS öngörmede istatistiksel olarak yetersiz kalmaktadır (area under curve (AUC): 0,587; %95 CI 0,444-0,719 **p: 0,4345**). ΔSUVmax1-3 için cut off değeri %66,7 duyarlılık ve %76,3 özgüllük ile **%73** hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (AUC: 0,706; %95 CI: 0,550-0,834 **p: 0,0437**) (**Grafik 7**).

Literatürdeki cut off değerleri (%66 ve %77) baz alınarak ΔSUVmax1-2 için yapılan sağkalım analizlerinde ortalama progresyonsuz sağkalım 56 ay (sırasıyla 56±6,6 %95 CI 43,501-69,481 ve 56±5,4 %95 CI 45,653-66,913) bulunmuştur. 1. yılda ΔSUVmax %66'nın altında kalanlarda PFS %81,8±1,16; %66'nın üstünde kalanlarda PFS %95±0,34 olarak bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (sırasıyla **p: 0,604 ve 0,431**). Grafik 8'de %66 ve %77 cut-off değerleri ile PFS eğrileri verilmiştir. %66 cut-off için Duyarlılık %28,5, özgüllük %80,8 PPV %18,1 NPV %88,3 doğruluk %74 olarak hesaplanmıştır. %77 cut-off değeri için duyarlılık % 42,8, özgüllük %70,2 PPV %17,6 NPV %89,1 doğruluk %66,6 olarak hesaplanmıştır. Buradan anlaşılabileceği gibi ΔSUVmax1-2 cut-off değeri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamakla beraber negatif prediktif değeri literatür ile uyumlu olarak yüksek bulunmuştur (Grafik-8).

Grafik 7 ΔSUVmax 1-2 ve 1-3 için ROC analizi ile hesaplanan cut-off değerleri

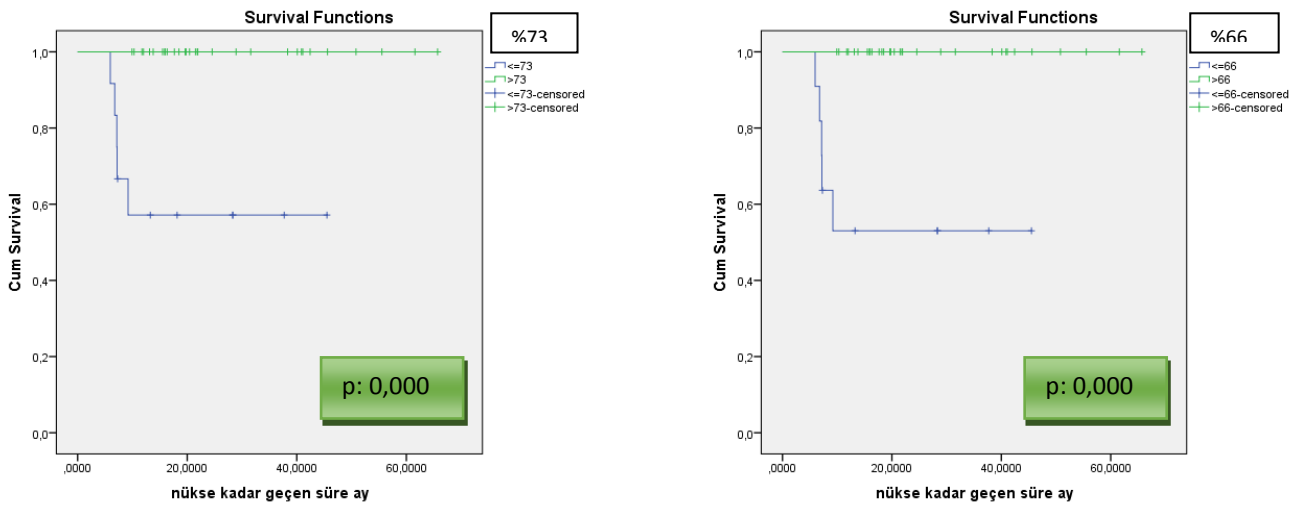


Grafik 8 Δ SUVmax 1-2 için %66 ve %77 cut-off değerleri ile PFS analizleri



Δ SUVmax 1-3 için hesaplanan cut-off değeri **%73** olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmış; bu cut-off değerine göre progresyonsuz sağkalım analizi yapılmıştır. Ayrıca literatürde kullanılan %66 cut-off ile bu sağkalım analizi tekrarlanmıştır. Buna göre Δ SUVmax 1-3 için hem %66 hem de %73 cut-off değeri -%66 cut off değerinin üzerinde nüks hasta tespit edilmediğinden- PFS analizi istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmuştur (p:0.000). **Grafik 9'da** %73 ve %66 cut-off değerleri için progresyonsuz sağkalım analizleri gösterilmektedir. Buna göre ortalama PFS süresi ortalama 50 ay olarak hesaplanmıştır. 1. yılda Δ SUVmax %73'ün altında kalanlarda PFS %93, 4. Yılda ise %55 olarak hesaplanmıştır.

Grafik 9 Δ SUVmax 1-3 için %73 ve %66 cut-off değerleri ile PFS analizleri



Deauville 2009 ile Lezyon Bölgelerinin Değerlendirilmesi

Hastaların Deauville kriterlerine göre değerlendirilmesinde PET2 çalışmasında; 14 hasta 1; 20 hasta 2; 10 hasta 3; 13 hasta 4 olarak puanlandı. PET3 çalışmasında; 12 hasta 1; 16 hasta 2; 2 hasta 3; 11 hasta 4 ve 5 hasta 5 olarak puanlanmıştır. **Tablo 17’de** Deauville 2009 ve Cheson 2007 kriterlerine göre hasta dağılımı ve yüzdelikleri gösterilmektedir. **Tablo 18’de** lezyon bölgesinin ortalama, ortanca, minimum ve maksimum SUVmax değerleri Deauville ve Cheson’a göre gruplandırılarak verilmiştir.

Tablo 17 Deauville ve Cheson'a göre hasta dağılımı

Deauville 2009							Cheson 2007			
	1	2	3	4	5	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Stabil hastalık	Nüks	Toplam
PET2	Sayı 14 (%24,56)	20 (%35,09)	10 (%17,54)	13 (%22,81)	0	33 (%57,89)	23 (%40,35)	1 (%1,75)	0	57 (%100)
PET3	Sayı 12 (%26,07)	16 (%34,78)	2 (%4,34)	11 (%23,91)	5 (%10,86)	27 (%58,69)	13 (%28,26)	1 (%1,75)	5 (%10,86)	46 (%100)

Tablo 18 Deauville 2009 ve Cheson 2007'ye göre lezyon alanlarının ortalama, ortanca, minimum ve maksimum SUVmax değerleri

	sayı	ortSUVmax	ortanca	min	max
PET2 Deauville 1	14	1,28±1,03	1,00	0,45	4,30
Pet2 Deauville 2	20	1,31±0,83	1,08	0,40	3,07
PET2 Deauville 3	10	2,45±1,38	2,10	1,24	5,90
PET2 Deauville 4	12	3,86±1,91	3,80	0,72	8,70
PET3 Deauville 1	12	2,28±2,02	1,67	0,50	7,70
PET3 Deauville 2	16	1,98±1,80	1,65	0,30	7,70
PET3 Deauville 3	2	2,35±0,21	2,35	2,20	2,50
PET3 Deauville 4	11	3,80±1,19	3,50	2,27	6,08
PET3 Deauville 5	5	5,36±3,77	3,80	1,50	10,60
PET2 tam yanıt	PET1 33	11,81±6,62	12,00	2,46	31,20
	PET2 33	1,54±0,96	1,37	0,40	4,30
PET2 kısmı yanıt	PET1 21	10,99±5,13	9,40	5,20	26,00
	PET2 21	2,64±1,68	2,30	0,45	5,90
PET3 tam yanıt	PET1 25	12,00±6,33	11,30	2,46	25,60
	PET3 25	1,87±1,41	1,52	0,30	6,08
PET3 kısmı yanıt	PET1 14	14,32±6,60	13,55	6,10	31,20
	PET3 14	3,63±1,83	3,30	1,50	7,70
PET3 nüks	PET1 5	6,45±1,72	7,02	4,15	8,20
	PET3 5	6,15±3,18	5,75	2,70	10,60

Deauville kriterlerine göre değerlendirme iki gruba ayrıldı. Buna göre 1-2 puan alanlar PET negatif, 3-5 puan alanlar PET pozitif olarak değerlendirilip **sensitif okuma** yapıldı. Ayrıca 1-3 puan alanlar PET negatif 4-5 puan alanlar pozitif olarak değerlendirilip **konservatif okuma** yapıldı. Her iki okuma arasında PFS öngörme açısından istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı. Sensitif ve konservatif okumalar; hastaların tam yanıt, kısmi yanıt ve nüks olarak değerlendirmeleri baz alınarak kıyaslandı (**tablo-19 ve 20**).

Yöntemlerin Birbiri ile İlişkisi

PET1-2 Sensitif okuma ile Cheson 2007 tedavi yanıt değerlendirmesi kıyaslandığında; Deauville ile negatif değerlendirilenler ile tam yanıt gösterenlerin ve pozitif ile kısmi yanıt gösterenlerin arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (**tablo 19**). Konservatif okumada bu anlamlılığın arttığı görülmektedir. Mediastial kan havuzu ile karaciğer arasında kalan tutulumlar Hodgkin lenfomada negatif PET olarak yorumlanabilir (**tablo 19**). Böylece yüksek yanlış pozitifliğin ve gereksiz ek tedavilerin önüne geçilmiş olur.

Tablo 19 PET1-2 konservatif ve sensitif okumanın Cheson 2007 ile kıyaslaması

Deauville 2009		PET2 Cheson 2007			
		kısmi yanıt	tam yanıt	ki-kare	p
		hasta sayısı	hasta sayısı		
sensitif okuma PET1-2	pozitif	14	7	10,065	0,002
	negatif	8	26		
konservatif okuma PET1-2	pozitif	10	2	12,009	0,001
	negatif	12	31		

PET 1-3 sensitif okuma ile Cheson 2007 tedavi yanıt değerlendirmesi kıyaslandığında; PET negatifler ile tam yanıt gösterenlerin ve pozitif ile kısmi yanıt gösterenlerin arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlılık saptanmıştır (**tablo 20**).

Tablo 20 PET1-3 konservatif ve sensitif okumanın Cheson 2007 ile kıyaslaması

Deauville 2009		PET3 Cheson 2007			
		kısmi yanıt	tam yanıt	ki-kare	p
		hasta sayısı	hasta sayısı		
sensitif okuma PET1-3	pozitif	10	6	3,685	0,055
	negatif	8	17		
konservatif okuma PET1-3	pozitif	9	5	3,586	0,058
	negatif	9	18		

Hastaların Δ SUVmax 1-2 değerleri ile Deauville 2009 PET1-2 ile yapılan Spearman's korelasyon testinde her iki tetkikin birbiri ile tam korele olduğu saptanmıştır (r: -0,471, p:0,000 ve n:54). Δ SUVmax ile Cheson 2007 birbiri ile kıyaslandığında hem PET2'de kısmi ve tam yanıt arasında hem de PET3'de tam yanıt kısmi yanıt ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı . farkı saptanmıştır.(PET2 için **p:0,03** ve PET3 için **p:0,004**)(tablo 21 ve 22).

Tablo 21 Δ SUVmax1-2 ile Cheson 2007 kıyaslaması

		PET2 Cheson 2007			
		kısmi yanıt	tam yanıt	z	p
ΔSUVmax 1-2	Valid N	21	33		
	Mean	71,63	82,55		
	Median	78,57 $\pm$20,56	89,70 $\pm$17,17	2,174	0,03
	Minimum	29,88	30,23		
	Maximum	95,91	97,14		

Tablo 22 Δ SUVmax1-3 ile Cheson 2007 kıyaslaması

		PET3 Cheson 2007			
		kısmi yanıt	tam yanıt	nüks	p
ΔSUVmax 1-3	Valid N	14	25	5	
	Mean	77,79 $\pm$29,69	78,82 $\pm$24,08	9,19 $\pm$28,65	
	Median	87,45	89,13	18,09	0,004
	Minimum	-18,28	-5,94	-37,66	
	Maximum	98,77	97,73	34,94	

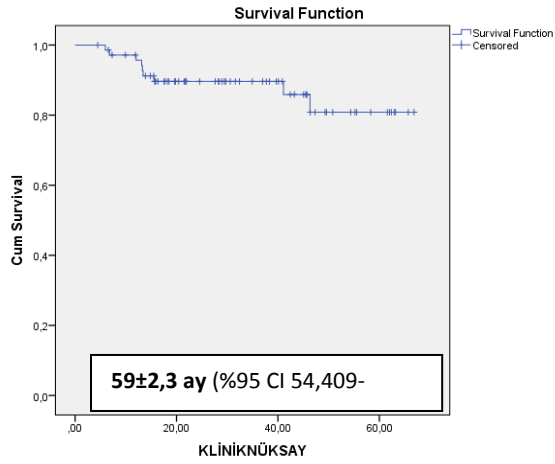
3 yıllık progresyonsuz sağkalıma baktığımızda ise tüm yöntemlerin NPV'leri oldukça yüksek saptanmış olup Deauville'de duyarlılığın Cheson'da özgüllüğün yüksek olduğu görölmektedir. Ancak tüm yöntemlerin PPV değerleri düşük çıkmıştır. **Tablo 23'de** değerlendirilen yöntemlerin 3 yıllık PFS'ye göre duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve doğruluk değerleri verilmiştir.

Tablo 23 Yöntemlerin 36 aylık PFS'ye göre birbiri ile kıyaslaması

	Cheson 2007	Deauville PET1-2 sensitif	Deauville 1- 2 konservatif	Deauville 1-3 sensitif	Deauville 1- 3 konservatif	ΔSUV_{max} x 1-2 %66	ΔSUV_{max} 1-3 %73
Duyarlılık	28,57	80,00	28,57	80,00	80,00	28,60	50,00
Özgüllük	95,38	63,46	78,00	65,85	70,73	79,60	71,36
PPV	40,00	17,39	15,38	22,22	25,00	16,67	21,48
NPV	92,54	97,06	88,64	96,43	96,67	88,6	90,00
Doğruluk	88,89	51,39	56,94	43,06	45,83	56,94	41,74

Klinik nüks tek başına değerlendirildiğinde ise 72 hastanın 9'unda nüks görülmüş olup tüm hastaların 46. ayda PFS değeri %80 olarak bulunmuştur. Grafik10'da tüm hastaların progresyonsuz sağkalım analizi izlenmektedir.

Grafik 10 Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım analizi

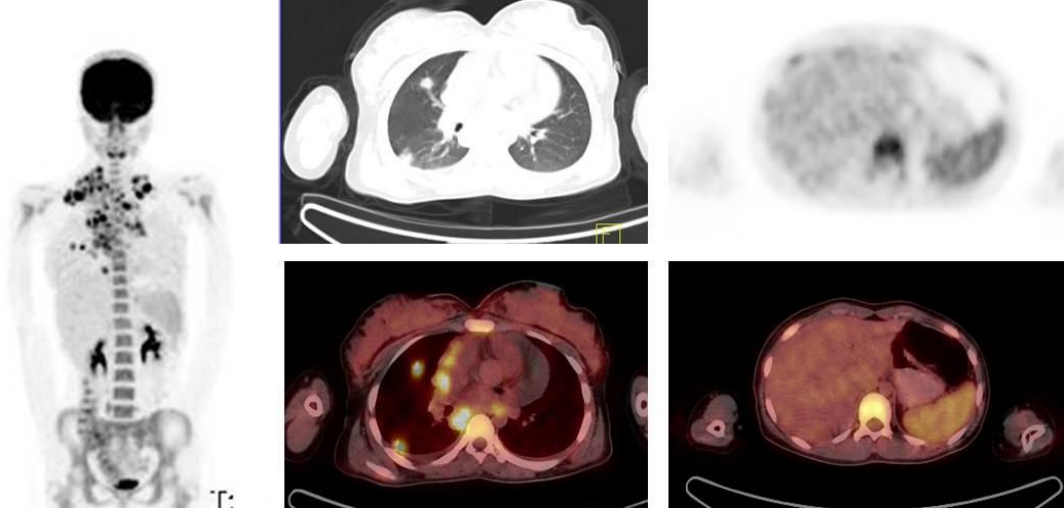


Hastaların Genel Verileri

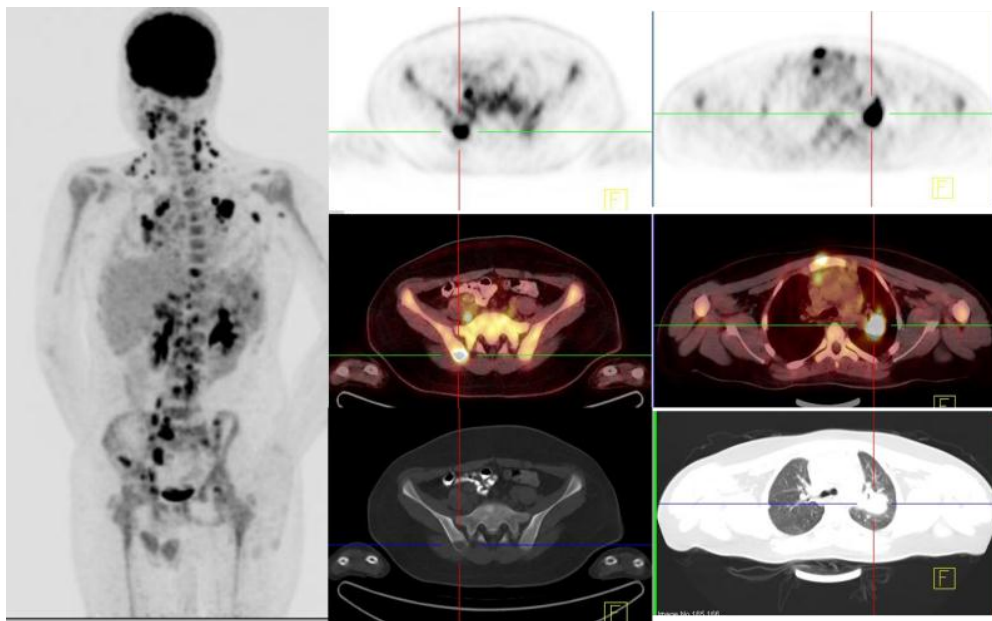
hasta no	cins	yaş	evre	erken ileri evre	histolojik alt tip	Aldığı tedavi	takip süresi ay	klınk nüks	nükse kadar geçen süre ay	primer hastalık bölgesi	PET 2 (Cheson)	PET 3 (Cheson)	PET 1 SUVmax	PET 2 SUVmax	PET 3 SUVmax	ΔSUVmax 1-2	ΔSUVmax 1-3	ΔSUVmax 2-3	Deauville 2009 PET 1-2	Deauville 2009 PET 1-3	son durum
1	E	6	evre 2A	1	MS	OEPA + COPP + RT	18	0		S	SH	KY	10,70	1,50	3,50	85,98	67,29	-133,33	3	4	yaşiyor
2	E	11	evre 2A	1		ABVD + RT	35	0		S	KY								1		yaşiyor
3	E	16	evre 2A	1	NS	ABVD + RT	62	0		S	KY		26,00	3,90		85,00			4		yaşiyor
4	E	11	evre 4BS	2	NS	OEPA + COPP + RT	41	0		S		TY	7,50		0,64		91,47			2	yaşiyor
5	E	11	evre 2A	1	NS	OEPA + COPP + RT	58	0		İ	TY		22	1,5		93,18			3		yaşiyor
6	E	7	evre 2A	1	MS	OEPA + COPP + RT	32	0		S	KY	KY	8,10	2,50	1,50	69,14	81,48	40,00	4	5	yaşiyor
7	K	17	evre 3BS	2	NS	OEPA + COPP + RT	57	1	41	S	TY	TY	6,70	1,90	1,80	71,64	73,13	5,26	2	2	yaşiyor
8	E	13	evre 4A	2	MS	OEPA + COPP + RT	51	1	46	S	TY		17,50	0,5		97,14			2		yaşiyor
9	K	18	evre 4A	2	MS	OEPA + COPP + RT	56	0		S		TY	13,40	2,30		82,84			2	1	yaşiyor
10	K	15	evre 2B	2	NS	OEPA + COPP + RT	62	0		S	TY		22,00		0,50		97,73			1	yaşiyor
11	K	17	evre 3BS	2		ABVD + RT	29	0		S		KY	13,40		3,40		74,63			2	yaşiyor
12	K	17	evre 2A	1	NS	OEPA + COPP + RT	66	0		S	KY	TY	10,70	0,45	0,48	95,79	95,51	-6,67	2	2	yaşiyor
13	E	6	evre 2A	1	MS	OEPA + COPP + RT	55	0		S	TY		5,00	1,06		78,80			2		yaşiyor
14	E	13	evre 3B	2	MS	OEPA + COPP + RT	69	1	16	S		TY									yaşiyor
15	E	8	evre 1B	2	MS	OEPA + COPP + RT	37	0		S	TY	TY	25,60	1,80	1,80	92,97	92,97	0,00	1	1	yaşiyor
16	E	16	evre 2A	1	MS	ABVD + RT	46	0		S	TY		6,90	4,30		37,68			1		yaşiyor
17	K	17	evre 3BS	2	LF	ABVD + RT	62	0		S	KY	TY	11,60	4,10	2,70	64,66	76,72	34,15	4	4	yaşiyor
18	K	15	evre 2A	1	MS	OEPA + COPP + RT	46	0		A	KY	TY	10,70	1,45	1,10	86,45	89,72	24,14	1	1	yaşiyor
19	K	18	evre 2AS	1	NS	ABVD + RT	18	0		S	KY	TY	8,30	3,45	1,20	58,43	85,54	65,22	3	2	yaşiyor
20	K	15	evre 4B	2	NS	OEPA + COPP + RT	22	0		S		KY	18,7		7,70		58,82			1	yaşiyor
21	E	13	evre 2B	2	NS	OEPA + COPP + RT	25	0		M	TY	TY	17	0,50	0,73	97,06	95,71	-46,00	1	1	yaşiyor
22	K	18	evre 4B	2		ABVD + RT	16	0		S		TY	13,40		2,00		85,07			2	yaşiyor
23	K	7	evre 2B	2	MS	OEPA + COPP + RT	13	1	13	S	KY		9,40	1,70		81,91			3		yaşiyor
24	E	15	evre 2B	2	MS	OEPA + COPP + RT	10	0		M	KY	TY	16,10	3,45	3,76	78,57	76,65	-8,99	4	4	yaşiyor
25	E	10	evre 2B	2	NS	ABVD + RT	16	0		S	KY	TY	11,00	0,45	0,51	95,91	95,36	-13,33	2	2	yaşiyor
26	E	10	evre 2A	1		OEPA + COPP + RT	67	0		S	KY	PH	5,20	1,90	3,80	63,46	26,92	-100,00	4	5	yaşiyor
27	E	9	evre 2B	2	NS	OEPA + COPP + RT	54	0		S	TY		12,20	0,90		92,62			1		yaşiyor
28	E	13	evre 3AS	2	MS	ABVD + RT	8	1	7	S	KY	PH	8,20	5,75	7,90	29,88	3,66	-37,39	4	5	yaşiyor
29	K	16	evre 4A	2	NS	ABVD + RT	43	1	13	S		KY	6,70		3,50		47,76			4	yaşiyor
30	K	13	evre 2A	1	NS	ABVD + RT	63	0		S	TY		5,90	3,20		45,76			4		yaşiyor
31	E	14	evre 2B	2	NS	ABVD + RT	15	0		S	TY		12,90	2,45		81,01			2		yaşiyor
32	K	18	evre 2B	2	LF	ABVD + RT	4	0		S	TY		14,00	3,07		78,07			2		yaşiyor
33	K	17	evre 2A	1	NS	OEPA + COPP + RT	47	0		S	TY		3,63	2,30		36,64			3		yaşiyor
34	E	8	evre 2A	1	NS	ABVD + RT	16	0		S	TY		13,30	1,37		89,70			2		yaşiyor
35	E	16	evre 2A	1	NS	ABVD + RT	32	0		S	TY		14,40	1,10		92,36			2		yaşiyor
36	E	16	evre 3A	2	LZ	ABVD + RT	43	0		S	TY		10,45	0,50		95,22			2		yaşiyor
37	E	18	evre 3A	2	NS	ABVD + RT	50	0		S	TY		12,00	0,40		96,67			2		yaşiyor
38	K	16	evre 3BS	2		ABVD + RT	49	0		S	TY		12,00	0,72		94,00			4		yaşiyor
39	K	18	evre 4A	2	NS	OEPA + COPP + RT	42	0		M	TY	TY	11,30	2,46	2,00	78,23	82,30	18,70	2	1	yaşiyor
40	E	17	evre 2A	1		OEPA + COPP + RT	14	0		S	TY		8,60	1,22		85,81			2		yaşiyor
41	E	9	evre 3AS	2	MS	ABVD + RT	16	0		S	KY		7,00	4,50		35,71			4		yaşiyor
42	K	7	evre 2A	1		ABVD + RT	7	0		S	KY		8,50	2,10		75,29			3		yaşiyor
43	E	15	evre 2A	1	MS	ABVD + RT	63	0		S	KY			1,24	2,27			-83,06	3	4	yaşiyor
44	K	17	evre 2A	1	NS	ABVD + RT	46	0		S	TY	TY	2,46	0,65	1,45	73,58	41,06	-123,08	1	1	yaşiyor
45	K	17	evre 2AS	1	NS	ABVD + RT	13	1	12	M	SH	KY	22,00	3,50	3,00	84,09	86,36	14,29	4	5	yaşiyor
46	E	15	evre 4B	2	MS	OEPA + COPP + RT	15	1	6	S	KY	PH	7,70	0,62	10,60	91,95	-37,66		1	5	yaşiyor
47	K	18	evre 4A	2	NS	ABVD + RT	18	0		S	KY	KY	14,00	1,00	3,30	92,86	76,43	-230,00	1	1	yaşiyor
48	K	17	evre 2A	1	NS	OEPA + COPP + RT	46	0		M		TY		8,7	6,08			30,11	4	4	yaşiyor
49	K	17	evre 1B	2	MS	ABVD + RT	38	0		S	KY	KY	17,70		2,20		87,57			3	yaşiyor
50	E	3	evre 1A	1	MS	ABVD + RT	22	0		S	KY		6,50	3,80		41,54			4		yaşiyor
51	E	15	evre 4A	2	NS	OEPA + COPP + RT	28	1	13	S	KY	KY	10,80	5,90	2,10	45,37	80,56	64,41	3	2	yaşiyor
52	E	15	evre 2A	1	MS	OEPA + COPP + RT	40	0		S	TY		12,10	0,45		96,28			1		yaşiyor
53	E	16	evre 4A	2	NS	ABVD + RT	20	0		S	TY	TY	13,90	1,00	0,50	92,81	96,40	50,00	2	1	yaşiyor
54	E	15	evre 3BS	2		ABVD + RT	22	0		S		TY	13,80		1,50		89,13			2	yaşiyor
55	E	14	evre 3BS	2	NS	ABVD + RT	20	0		S		TY	12,56		3,28		73,89			2	yaşiyor
56	E	7	evre 3AS	2	NS	ABVD + RT	20	0		S		TY	23,09		1,33		94,24			2	yaşiyor
57	E	9	evre 1A	1	MS	ABVD + RT	28	0		S		KY	6,10		3,30		45,90			4	yaşiyor
58	K	12	evre 4A	2	MS	ABVD + RT	31	0		S	TY	KY	31,20	1,21	7,70	96,12	75,32	-536,36	1	2	yaşiyor
59	E	10	evre 1A	1	MS	ABVD + RT	38	0		S		TY	8,40		4,03		52,02			4	yaşiyor
60	E	6	evre 2A	1	MS	ABVD + RT	7	0		S		TY	4,10		2,50		39,02			3	yaşiyor
61	E	7	evre 1A	1	MS	ABVD + RT	28	0		S	KY		9,20	4,10		55,43			4		yaşiyor
62	K	16	evre 2B	2	NS	ABVD + RT	51	0		A	TY	TY	18,11	1,47	1,54	91,88	91,50	-4,76	1	1	yaşiyor
63	E	16	evre 4A	2	NS	ABVD + RT	20	0		S	TY	TY	19,03	1,85	1,90	90,28	90,02	-2,70	1	2	yaşiyor
64	K	18	evre 3B	2	MS	ABVD + RT	22	0		M		KY	14,00		2,8		80,00			4	yaşiyor
65	E	13	evre 3BS	2	NS	ABVD + RT	40	0		S	TY	SH	13,60	2,40	3,10	82,35	77,21	-29,17	2	1	yaşiyor
66	K	7	evre 2A	1	LZ	OEPA + COPP + RT	30	0		S	TY	PH	4,15	0,50	2,70	87,95	34,94		1	2	yaşiyor
67	E	8	evre 2A	1	NS	OEPA + COPP + RT	28	0		S	TY	TY	3,87	2,70	4,10	30,23	-5,94	-51,85	3	4	yaşiyor
68	E	12	evre 2A	1	MS	OEPA + COPP + RT	12	0		S	TY	PH	7,02	2,10	5,75	70,09	18,09	-173,81	3	4	yaşiyor
69	E	7	evre 4A	2	MS	ABVD + RT	19	0		S	TY	TY	5,00	0,5	0,3	90,00	94,00	40,00	2	2	yaşiyor
70	E	6	evre 2A	1	MS	OEPA + COPP + RT	29	0		S	KY		6,30	1,16		81,59			2		yaşiyor
71	E	12	evre 4BS	2		ABVD + RT	45	0		S	TY	TY	3,79	0,89	0,86	76,52	77,31	3,37	2	2	yaşiyor
72	E	6	evre 3BS	2	NS	OEPA + COPP + RT	16	0		S	KY	KY	13,5	1	3,67	92,59	72,81	-267,00	2	1	yaşiyor

Olgu Örnekleri

20 nolu olgu: 15 yaş kız hasta evre 4B nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma. Bilateral supraklaviküler, mediastinal hipermetabolik lenf nodları ve sağ akciğerde metastaz ile uyumlu nodüler lezyonlar. Dalakta aktivite tutulumu karaciğerden yüksek



51 no'lu olgu: 15 yaş erkek hasta evre 4A nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma Tedavi öncesi PET-BT çalışmasında; Solda: MIP görüntüsü, ortada: Sağ sakroiliak bölgede litik karakterde kemik metastazı. Sağda: Sternumda kemik tutulumu ve sol akciğerde nodüler hipermetabolik metastaz alanı



19 nolu olgu: 18 yaş kız hasta evre 2AS nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma. Üst sıra tedavi öncesi(PET1), orta sıra interim (PET2) ve alt sıra tedavi bitimi (PET3) PET çalışmaları



	PET1	PET2	PET3
	8,30	3,45	1,20
Cheson 2007		kısmi yanıt	tam yanıt
Deauville skoru		3	2
ΔSUVmax		%58,43	%85,54

TARTIŞMA

Hodgkin lenfoma pediatrik grupta tedavi yanıtının iyi olduğu ve uzun yaşam süresi ile seyreden bir hastalıktır. 5 yıllık sağkalım %90'nın üzerindedir. Pediatrik grup kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup bizim çalışmamızda toplam 72 hastanın 45'i erkekti.

Hodgkin lenfomada; nodüler sklerozan ve miks sellüler tipler en sık görülen alt tipler olup; çocukluk döneminde NS tip çoğunlukla adölesan, MS tip ise çoğunlukla pre-pubertal dönemde görülmektedir (165). Bizim çalışmamızda hastaların 32'si nodüler sklerozan, 26'sı miks sellüler, 2'si lenfositten zengin, 2'si lenfositten fakir alt tipe sahipti. Literatür ile uyumlu olarak prepubertal 12/19 hasta miks sellüler alt tip gösterirken, 21/38 hasta 14-18 yaş aralığında nodüler sklerozan alt tip göstermekteydi (Bulgular-Grafik-1). Son yıllarda Türkiye'de nodüler sklerozan alt tip daha sık görülmeye başlamıştır. Bu bulgular gelişmiş ülkelerin verileri ile uyumluluk göstermektedir.

HL çoğunlukla nodal tutulumla seyreder. Ekstranodal tutulum %5'in altında izlenmekte olup en sık semptom servikal ağrısız lenfadenopatidir (8,19,31). Bizim çalışmamızda tüm hastalar nodal hastalıktan tanı almış ve en sık servikal tutulum ile prezente olmuştu (n:63). Ekstra nodal tutulum sadece evre 4 hastalarda görülmüş olup en sık akciğer tutulumu izlenmiştir (n:7/15). Ayrıca mediastinal tutulum ile servikal tutulum karşılaştırılmış olup mediastinal tutulumların ortSUVmax'nın servikalden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunduğu saptanmıştır (p: 0,024).

HL'da hastaların %60-70'i erken evrede yakalanmaktadır. %25'inde ise tanı anında B semptomları izlenmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %58,3'ü evre 1 ve 2, %41,6'si evre3 ve 4 olup, %34'ünde(n: 26) B semptomları izlenmekteydi. Çalışmamızda ileri evre hastalarda PET1 SUVmax değeri erken evre hastalara göre yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (erken evre: $8,35 \pm 10,58$; ileri evre: $12,75 \pm 4,70$ p:0,03).

EBV ile lenfoma arasında etyolojik bir ilişki olup HL'nın EBV pozitif hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Etiyolojide yer almasına rağmen prognostik bir kriter olarak kullanılmamaktadır (22,24). EBV, çoğunlukla miks sellüler alt tip ile birliktelik göstermektedir. Çalışmamızda 34 hastanın EBV sonuçlarına ulaşılmış olup 27'sinde(%79,4) EBV pozitif saptanmış (MS:16 NS:9 LF:2) ve literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Ayrıca primer lezyonun PET1SUVmax ve Δ SUVmax1-2 değerleri ile EBV pozitifliği arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır (sırasıyla p: 0,567 ve 0,881).

Waldeyer halkası ve timus: Hodgkin lenfomada FDG PET değerlendirmede en çok kafa karıştıran; Waldeyer halkası ve timus dokuları gibi fizyolojik ve enflamasyona bağlı tutulum gösteren alanlardır. Nazofarenks ve tonsilleri içine alan Waldeyer halkasında özellikle 6-8 yaş civarında pik yapan fizyolojik tutulum izlenmektedir. Bizim çalışmamızda nazofarenks ve tonsil için ortalama SUVmax değerleri sırasıyla $5,74\pm3,67$ ve $6,73\pm3,70$ saptanmıştır. **Timus** hiperplazisi çocuklarda ve 40 yaşına kadar genç erişkinlerde görülen benign bir durumdur (91,109). Ayrıca KT sonrası rebound olarak timusda hiperplazi izlenebilmektedir. 40 yaş altında çoğunluğu Hodgkin lenfomadan oluşan kanser hastalarında yapılan bir çalışmada; timusda tedavi öncesi SUVmax tutulumu $3,8\pm0,5$; tedavi sonrası $2,7\pm0,6$ olarak tespit edilmiştir (166). Bizim çalışmamızda PET1 çalışmasında ortSUVmax tutulumu $2,36\pm1,99$ (n:48) saptanırken PET2 çalışmasında $2,33\pm1,00$ (n:18) saptanmıştır ve literatür ile uyumlu görünmektedir.

Kemik iliği tutulumu Hodgkin lenfomada hastalığı, evre 4'e çıkaran bir bulgudur. Hodgkin lenfomada kemik iliği tutulumu yaklaşık %10 oranında görülmektedir (137,167 168). Tanıda kemik iliği biyopsisi özellikle ileri evre bulguları gösteren pediatrik hastalarda yapılmaktadır. Ancak erken evre hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılması şart olmadığından her pediatrik Hodgkin lenfoma hastasına rutin uygulamada kemik iliği biyopsisi yapılmamaktadır. Kemik iliği tutulumunu göstermede FDG PET'in spesifitesi çeşitli yayınlarda %91-100 arasında bildirilmektedir. Bir meta-analizde FDG PET'in kemik iliği tutulumunu göstermede iyi bir yöntem olduğu ancak lenfoma alt tipine göre tutulum farklılıklarının olabileceğini, bu nedenle kemik iliği biyopsisi sonuçlarına tamamlayıcı bir tetkik olduğu ortaya konmuştur (138). Çalışmaların çoğunluğu erişkin hastalarda yapılmış olup pediatrik grupta çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmalarda FDG PET'in yüksek sensitivite ve doğruluk ile kemik iliği tutulumunu gösterdiği, kemik iliği biyopsisinden önce yapılması gerektiği, pozitif kemik iliği tutulumu saptanması halinde biyopsi yapılmayabileceği veya biyopsi lokalizasyonuna karar vermede kullanılabileceği bildirilmektedir (137,169,170). Bizim çalışmamızda 69 hastanın kemik iliği biyopsisi yapılmış ve sadece 2 tanesinde kemik iliği tutulumu saptanmıştır. PET-BT'de ise 5 hastada kemik iliği tutulumu görülmüştür. Bu hastalardan 2'si kemik biyopsisi pozitif saptanan hastalardı. Diğer 3'ünde PET femur bölgelerinde kemik iliği açısından pozitif iken PET'den önce yapılan kemik biyopsilerinin iliak krestten yapılması nedeniyle klinik olarak negatif kabul edildi. Bu da literatür ile uyumlu olarak kemik iliği biyopsisinin FDG PET'den sonra yapılması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda yalancı negatif hastanın olmaması ve sayıca kemik iliği tutulumlu hastanın az olması nedeniyle kemik iliğini göstermedeki duyarlılık %100 saptanmıştır.

Dalak; Hodgkin lenfoma hastalarında lenfatik organ olarak kabul edilip evrelemede tutulumu ‘S’ ile gösterilmektedir. Hastaların %25’inde dalak tutulumu izlenebilmektedir. Dalak tutulumu hem nodal hem de diffüz tarzda görülebilmektedir. Dalak lenfoid bir doku olması nedeniyle enfeksiyonlarda da tutulum gösterebilmektedir. Her iki durumda da karaciğerden yüksek SUV tutulumu ile seyreder. Bizim çalışmamızda 23 hastada PET’de dalak tutulumu saptanmıştı. Bu tutulumların 6’sı fokal 12’si diffüz olmak üzere 18 tanesinin SUV max değeri ölçülebildi. Bu hastaların 21’i klinik olarak dalak tutulumu pozitif kabul edilen hastalardı. Yapılan ROC analizinde SUVmax cut off değeri %80 duyarlılık ve %91 özgüllük ile hastalık pozitif dalaklarda 2.1 olarak bulundu.

SUV: Hodgkin lenfomada, başlangıç çalışmasında SUV tutulumunun incelendiği bir çalışmada 25 lezyonun SUV değerleri 1,7 ile 13 arasında bulunmuş ve 16 nodüler sklerozan alt tipte ortanca SUV $5,2 \pm 1,5$ saptanmıştır (171). Başka bir çalışmada ise ortanca SUV değerleri Hodgkin lenfomada 10,1 (1,9-17,2) bulunmuştur (172). Çalışmamızda evreleme çalışması (PET1) yapılmış 72 hastanın primer lezyon bölgelerinden alınan ortSUVmax $11,37 \pm 5,5$ (2,46-26) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların zemin aktivite, mediastinal kan havuzu ve karaciğer aktiviteleri ölçülmüş ve sırasıyla ortalama 0,46; 1,29; 1,77 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir.

İnterim Değerlendirme: Bizim çalışmamızda 72 hastanın 57’sine interim PET çalışması yapılmış olup PET2 çalışmalarında Cheson 2007’ye göre 33 hastada tam yanıt, 23 hastada kısmi yanıt 1 hastada stabil hastalık saptanmıştır. Erişkin Hodgkin lenfomada interim PET ve erken tedavi yanıtını öngörme amacıyla yapılmış birçok çalışma bulunmakla birlikte pediatrik grupta yapılan çalışma sınırlı sayıdadır. İnterim PET ile; yani 2-4 kür KT sonrası KT yanıtını değerlendirme ile hastaların prognozları hakkında bilgi sahibi olunabilir. Erişkinlerde kullanılan IPS gibi klinik prognostik faktörlerin pediatrik grupta kullanılmadığı ve prognozu belirleyen iki faktörün evre ve B semptomları olduğu düşünülürse erken yanıt ve tedavi sonu değerlendirme bir kat daha önem kazanmaktadır. Çalışmamızda tüm hastalarda Cheson 2007’ye göre %95 özgüllük ve %92,54 NPV ile 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ön görülebilmektedir. Cheson 2007 ile PET2’de 1. yılda kısmi yanıtlılarda PFS %77,8 tam yanıtlılarda %100; 2. ve 3. yılda tam yanıtlılarda %100; 4. Yılda tam yanıtlılarda %84,4 olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptanmıştır (p: 0,057). Cheson 2007 ile PET3’de 1. yılda nükslerde PFS % 60, kısmi yanıtlılarda PFS %93, tam yanıt gösterenlerde %95,8; 2. yılda kısmi yanıtlılarda PFS %78,6, tam yanıtlılarda PFS %95,8; 3. yılda ise tam yanıtlılarda PFS %86,3 olduğu görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p: 0,014). Cerci ve ark.larının erken ve ileri evre HL’lı 104 hastada, 2 kür ABVD sonrası FDG-

PET'in prediktif değerini araştırdıkları çalışmada; 3 yıllık hastalıksız sağkalımı PET pozitif hastalarda %53, PET negatif hastalarda %90,5 bulmuşlardır (173). Gallamini'nin erişkin 260 ileri evre HL hastasını dahil ettiği çalışmasında 2,1 yıllık takipte negatif interim PET'in prognozu öngöremede IPS'den üstün olduğunu gösterilmiştir ($p < 0,001$). Yine bu çalışmada 2 kür KT sonrası PET-BT'nin PPV ve NPV değerleri sırasıyla %86 ve %95 olarak bulunmuştur. 2 yıllık hastalıksız sağ kalımı PET pozitif grupta %13, PET negatif grupta %95 bulunmuştur (145). Zinzani ve ark. 304 HL'lı hastada interim-PET'i değerlendirdikleri çalışmada; interim-PET pozitif olan 53 hastanın yalnızca 13'ünün (%24,5), interim-PET negatif olan 251 hastanın ise 231'inin (%92) tam remisyona gösterdiğini bildirmiştir (149). Bizim alışmamızda PFS PET pozitif hastalarda PFS, nüks olan hasta sayısının az olması nedeniyle daha yüksek saptanmıştır. PET negatif hastaların PFS oranı literatür ile uyumlu olup yüksek saptanmıştır.

Jerusalem ve ark. FDG-PET ile erken yanıt değerlendirmesinin sağkalımla ilişkilerinin araştırıldığı 7 çalışmanın sonuçlarını derlemiş, interim- PET'in genel sağkalımı %79 sensitivite, %92 spesifite, %90 PPV, %81 NPV ve %85 doğruluk ile öngördüğünü belirlemişlerdir (155). Hutchings ve ark. HL'da 2 veya 3 kür kemoterapinin ardından yapılan interim- PET'in prognostik önemini araştırdıkları 85 hastalık çalışmada; ortalama 3,3 yıl takip ile interim-PET'in genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı bağımsız ve doğru bir şekilde öngördüğünü tespit etmişlerdir. Bizim alışmamızda kaybedilen hasta olmadığı için genel sağkalım %100 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada interim PET'in negatif prediktif değeri çalışmamız ile uyumlu olarak %95 olarak hesaplanmıştır (158).

Hastaların SUVmax değişimi ile klinik nüks arasındaki bağlantıya bakıldığında; yapılan çalışmalarda kullanılan çeşitli cut-off değerleri ile ΔSUV_{max} 'ın lenfomada progresyonsuz sağkalımı öngörebileceği gösterilmiştir (174,175,176). Bu çalışmalarda kullanılan cut-off değeri %66 olarak belirlenmiştir. Bizim alışmamızda; tedavi yanıtını öngörmek için ΔSUV_{max1-2} için cut off değeri %83 olarak bulunmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır ($p: 0,434$). Cut off değeri %66 alındığında; 1. yılda ΔSUV_{max} %66'nın altında kalanlarda PFS $81,8 \pm 1,16$; %66'nın üstünde kalanlarda PFS $95 \pm 0,34$ olarak bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır (sırasıyla **p: 0,604 ve 0,431**). Buna karşın 3 yıllık progresyonsuz sağkalımın belirlenmesinde özgülük %79,6 NPV %88,6 olarak saptanmıştır. Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 kür KT sonrası hastalıksız sağkalımı belirlemede PPV'nin %65, NPV'nin %68,5 tespit edildiği bulunmuştur (176). Literatürde bizimle uyumlu olarak Furth ve arkadaşlarının 40 hastalık pediatrik grupta yaptığı bir çalışmada %58 cut off değeri ile tedaviye yanıt veren ve vermeyenleri ayırmada bizim alışmamamızdaki gibi yetersiz kalmıştır. Bu alışma aynı zamanda prospektif olarak yapılmış

ilk pediatrik grup çalışmasıdır (177). Buna karşın Torizuka ve ark.larının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise kemoterapinin 1 veya 2 kürü sonrasında SUV değişiminin cut-off değeri %60 olarak alındığında tedaviye yanıt verecek olan hastaların yanıt vermeyecek olanlardan bizim çalışmamızın aksine kolaylıkla ayırt edilebileceği bildirmiştir. (154). Aynı çalışmada yanıt gözlenen hastalardaki bazal PET'e göre SUV değişim oranlarının, yanıt vermeyen hastalardaki SUV değişim oranlarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu (sırasıyla %81 ve %35) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda interim çalışmada bu değerler tam yanıtta %81 bulunmuş olup kısmi yanıtlılarda %71 olarak bulunmaktadır.

İttı ve arkadaşlarının %72,9 olarak aldığı cut off değeri ile 2 yıllık hastalıksız sağkalımın SUVmax azalması %72,9'un altında olan hastalarda %32, %72,9'un üzerinde olan hastalarda ise %79 olduğu bildirilmiştir (178). Bu çalışmaların öncesinde yapılmış sınırlı sayıda retrospektif çalışmada tedavi sonu PET-BT'de NPV yüksek saptandığı, PPV düşük olduğu ve yanlış pozitif okumaların yüksek olduğu görülmektedir (179,180,181). Bu bulgular bizim çalışmamız ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda Δ SUVmax 1-3 ile yapılan değerlendirmede cut off değeri %73 hesaplanmış olup bu cut off değeri ile progresyonsuz sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gösterebilmiştir (p:0.000). %73'ün üzerindeki hastalarda takipte nüks görülmemiş olup sadece %73'ün altında kalan hastalarda nüks saptandığı için PFS %73'ün altında 50 ay olarak hesaplanmıştır. 1. yılda Δ SUVmax %73'ün altında kalanlarda PFS %93, 4. Yılda ise %55 olarak hesaplanmıştır. Literatürde PET3 ile PET1 arasındaki Δ SUVmax1-3 ile PFS arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunamıştır. Ancak Δ SUVmax1-2 ile PFS ile olan ilişkisi yukarıda bahsedilmiştir. Çalışmamızda; bazı çalışmaların aksine Δ SUVmax1-2'nin PFS'yi istatistiksel olarak anlamlı öngörememesinin nedeni PET2'de yanıt vermeyen hastanın bulunmaması olabilir. Diğer çalışmalarda PET2'de yanıt vermeyen hastaların olması nedeniyle anlamlı çıktığı gözlenmektedir.

Bizim çalışmamız ile uyumlu olan bir değer çalışma Barnes ve ark. tarafından yapılmış olup bu çalışmada; ABVD tedavisi alan 96 erken evre bulky lezyonu olmayan iyi prognostik özelliklere sahip klasik Hodgkin hastasında ara değerlendirme ve tedavi sonu FDG-PET'in önemi araştırılmıştır. Ara değerlendirme FDG-PET; 4 yıllık progresyonsuz sağ kalımı [%87, %91 (p= 0,57)] ve toplam sağ kalımı [%87, %100 (p= 0,09)] belirlemede anlamsız saptanırken tedavi sonu PET sağ kalım oranlarında anlamlı farklılık saptanmıştır [Hastalıksız sağ kalım %54, %94 (p< 0,0001), toplam sağ kalım (%84, %100) (p< 0,0001)] (150).

Bizim çalışmamızda; PET2'nin Deauville ile değerlendirilmesinde; hem sensitif okuma (p:0,002) hem de konservatif okuma (p:0,001) Cheson 2007 ile oldukça uyumlu

saptanmış ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalımı göstermede literatür ile uyumlu olarak yüksek negatif prekdiktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %97,06 ve %88,84). Çalışmamızda konservatif okuma tam yanıt ve kısmi yanıtı tespit etmede istatistiksel olarak daha anlamlı çıkmıştır. Furth ve arkadaşlarının vizuel analiz ile 39 pediatrik Hodgkin lenfomalı hastayı değerlendirdikleri çalışmada sensitif okuma yaptıklarında NPV %96 olarak saptanmıştır. Buna karşın erişkin grupta yapılmış bir çok çalışma; bizim çalışmamız ile uyumlu olarak karaciğerden düşük medistinal kan havuzundan yüksek tutulumların Hodgkin lenfomada negatif kabul edilmesi konusunda görüş birliği göstermekte olup konservatif okumayı önermektedir. Tedavi yanıtını değerlendirmede Deauville kriterleri çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda PET3 çalışmaları Deauville'e göre değerlendirilmiş olup Cheson 2007 ile kıyaslanmıştır. Buna göre tam yanıt gösterenler ile Deauville sensitif ve konservatif okuma arasında sınırda anlamlılık saptanmıştır (sırasıyla p:0,055 ve 0,058). Ayrıca çalışmamızda Deauville ve Δ SUVmax arasında yüksek korelasyon saptanmıştır(r: -0,471, p:0,000 ve n:54). Pilkington ve ark. yaptıkları bir çalışmada, bizim çalışmamız ile uyumlu olarak her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir **(182)**.

Bu sonuçlar ışığında; tüm yöntemler birbiri ile uyumlu görünmektedir. Ancak interim çalışmada Deauville ve Δ SUVmax ve tedavi yanıtını değerlendirmede Cheson ve Δ SUVmax daha faydalı görünmektedir. Yüksek özgüllük ve duyarlılığına rağmen FDG-PET'de tutulum görülmemesi mikroskopik hastalığın varlığını dışlayamamaktadır **(183)**. Bu nedenle daha net veriler elde edilmesi için daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın limitasyonları arasında; retrospektif olması, her vakaya ait ardışık PET1, PET2 ve PET3 çalışmanın yapılamamış olması, her çalışmada alınan ROI lerin -her ne kadar standart volüm olmakla birlikte- parsiyel volüm etkisinden etkilenmesi, tüm hastaların İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü hastası olmakla birlikte bazı ara çekimlerin dış merkezde yapılması nedeniyle enjeksiyon ile görüntüleme arasında geçen sürenin standart olmaması, kan glukoz düzeyi, vücut ağırlığından etkilenen farklı SUVmax değerleri gibi faktörler sayılabilir.

SONUÇLAR

1. Çocukluk çağı Hodgkin lenfomada en çok servikal tutulum; nodüler sklerozan ve miksellüler alt tipler izlenmektedir. Ortalama takip süresi 33 ay olarak bulunmuştur.
2. Çocukluk çağı Hodgkin lenfoması genellikle erken evrede (evre 1-2) yakalanmaktadır ve ileri evre hastalarda SUVmax değerleri erken evreye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
3. Çalışmada mediastinal lezyonların ortSUVmax değeri servikal lezyonların ortSUVmax değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
4. EBV etyolojide önemli bir rol oynamakla birlikte çalışmada SUVmax ve Δ SUVmax arasında bir korelasyon saptanmamıştır.
5. Çocukluk çağı Hodgkin lenfomasında PET kemik iliği tutulumunu göstermede oldukça başarılı bir yöntemdir. Duyarlılığı %100, özgüllüğü %95,5 PPV %40, NPV %100 ve doğruluk %91,7 olarak hesaplanmıştır.
6. Çocukluk çağı Hodgkin lenfomasında dalak tutulumunu göstermede PET oldukça başarılı bir yöntemdir. Duyarlılığı %100, özgüllüğü %96,1 PPV %91,3, NPV %100 ve doğruluk %97,2 olarak hesaplanmıştır.
7. Çocukluk çağı Hodgkin lenfomasında nazofaringeal bölge ve tonsil değerlendirilmesi zor ve FDG tutulumu değişkendir. Bizim çalışmamızda nazofarenks ve tonsil için ortalama SUVmax değerleri sırasıyla $5,74 \pm 3,67$ ve $6,73 \pm 3,70$ saptanmıştır.
8. Timus bu yaş grubu hastalarda fizyolojik olarak değişik derecelerde tutulum göstermektedir. Çalışmamızda timusta ort. SUV max değeri $2,50 \pm 1,62$ olarak bulunmuştur.
9. Dalak tutulumu için ise 2.1 ve üzerindeki fokal ya da diffüz tutulumlar hastalığın dalak tutulumu açısından istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
10. Primer lezyon alanlarında tüm hastalarda PET1'de $11,37 \pm 5,5$; PET2'de $2,1 \pm 1,65$ ve PET3'de $2,88 \pm 2,22$ saptanmıştır. Δ SUVmax1-2 %77,4 $\pm$ 19,5 ve Δ SUVmax1-3 %68,83 $\pm$ 30,44 olarak saptanmıştır.
11. Δ SUVmax, hem Cheson 2007 hem de Deauville 2009 kriterleri ile yüksek korelasyon göstermiş olup tedaviye yanıtın kantitatif değerlendirilmesinde kullanılabilir.
12. Çalışmamızda Δ SUVmax1-2 değeri için tedaviye tam yanıt öngörmek için istatistiksel olarak anlamlı bir cut off değeri elde edilememiş olmasına (%83) rağmen bizim çalışmamızda literatürde bildiren %66 cut off değeri ile yüksek negatif prediktif değer sağlanabilmektedir. (NPV: %88)

13. Δ SUVmax1-2 cut-off literatürde kullanılan %66 ile çalışmamızda ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) 56 ay hesaplanmakla birlikte hasta sayısındaki yetersizlik nedeniyle istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır.
14. Cheson 2007 ile PET2’de 1. yılda kısmi yanıtlılarda PFS %77,8 tam yanıtlılarda %100; 2. ve 3. yılda tam yanıtlılarda %100; 4. Yılda tam yanıtlılarda %84,4 olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptanmıştır (p: 0,057).
15. Cheson 2007 ile PET3’de 1. yılda nükslerde PFS % 60, kısmi yanıtlılarda PFS %93, tam yanıt gösterenlerde %95,8; 2. yılda kısmi yanıtlılarda PFS %78,6, tam yanıtlılarda PFS %95,8; 3. yılda ise tam yanıtlılarda PFS %86,3 olduğu görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p: 0,014**).
16. Δ SUVmax1-3 için istatistiksel olarak %73 cut-off değeri anlamlı bulunmuştur. %73 cut off değeri ile $\leq$ %73 olan hastalar için ortalama PFS 50 ay olarak hesaplandı. 1. yılda Δ SUVmax %73’ün altında kalanlarda PFS %93, 4. Yılda ise %55 olarak hesaplanmıştır.
17. Deauville 2009 ile PET2 için yapılan konservatif okuma; Cheson 2007’de tam yanıt ve kısmi yanıt olarak tanımlanan hastalar ile uyumlu olup sensitif okumaya göre istatistiksel olarak daha anlamlı sonuç vermektedir. Deauville kriterlerinde 3 olarak değerlendirilen karaciğerden düşük mediastinal kan havuzundan yüksek değerler kısmi yanıt ile uyumlu olmakla birlikte interim değerlendirmede negatif olarak kabul edilmeli ve yanlış pozitifliklerin ve böylece gereksiz biyopsi ve tedavilerin önüne geçilmelidir.
18. Deauville 2009 kriterleri PET3’te Cheson2007 ile kısmi yanıt ve tam yanıt belirlemede istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptanmıştır.
19. Δ SUVmax1-2 ve Δ SUVmax1-3 ile Cheson 2007 sonuçları ile tam yanıt, kısmi yanıt ve nüksü göstermede birbiri ile istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
20. Sonuç olarak kantitatif ve görsel yöntemler birbiri ile uyum göstermekte olup tüm yöntemlerin 3 yıllık PFS’yi göstermedeki NPV oldukça yüksek saptanmıştır (%88,6-97,06). Çalışmamızda Cheson 2007 istatistiksel olarak PFS için daha anlamlı bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917
2. SEER Training Modules, Lymphoma, Anatomy, Regional Lymph Nodes; U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 01.04.2014 available at: [http://training.seer.cancer.gov/\(http://training.seer.cancer.gov/lymphoma/anatomy/lymph-nodes.html\)](http://training.seer.cancer.gov/(http://training.seer.cancer.gov/lymphoma/anatomy/lymph-nodes.html))
3. Percy CL, Smith M, Linet M, et al. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG, S M, Gurney JG, et al, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program. Bethesda (MD): NIH; 1999. pp 35–50.
4. Parker BR, Castellino RA. Hodgkin's disease. St. Louis (MO): CV Mosby; 1977.
5. Kebudi R. Pediatric Oncology in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Mar;34 Suppl 1: 12-4.
6. Sara J. Abramson, MD, FACR, Anita P. Price, MD, FACR, Imaging of Pediatric Lymphomas. *Radiol Clin N Am* 46; 2008. pp 313–338
7. Hutchison RE, Uner A. Biology and Pathology of Hodgkin Disease. Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP (eds). In: Pediatric Lymphomas. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2007. pp 7-33.
8. Hudson MM, Onciu M, Donaldson SS. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006: pp 694-721.
9. National Cancer Institute's (NCI) Surveillance, Epidemiology, and End Results Program SEER Stat Fact Sheets: Hodgkin Lymphoma; database 2004-2010. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
10. National Cancer Institute's (NCI) Surveillance, Epidemiology, and End Results Program SEER Stat Fact Sheets: All Races, Both Sexes; database 2007-2011, Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
11. Armstrong AA, Alexander FE, Cartwright R: Epstein–Barr virus and Hodgkin's disease: Further evidence for the three disease hypothesis. *Leukemia* 1998 Aug;12(8): pp 1272-6.
12. Andersson J: Epstein–Barr virus and Hodgkin's lymphoma. *Herpes* 2006 May;13(1): pp 12-6.
13. Jarrett RF: Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13 Suppl 1: pp 23-9.
14. Kutluk T, Yeşilipek A. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu/Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Tümör Kayıtları. www.turkishpediatriccancerregistry.org, 2007.
15. Grufferman S, Delzell E: Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984. 1984;6: 76-106. [PUBMED Abstract]
16. Westergaard T, Melbye M, Pedersen JB, et al.: Birth order, sibship size and risk of Hodgkin's disease in children and young adults: a population-based study of 31 million person-years. *Int J Cancer* 1997 Sep 17;72(6): 977-81. [PUBMED Abstract]
17. Spitz MR, Sider JG, Johnson CC: Ethnic patterns of Hodgkin's disease incidence among children and adolescents in the United States, 1973-82. *J Natl Cancer Inst* 1986 Feb;76(2): pp 235-9.

-
18. Çavdar A, Gözdaşoğlu S, Babacan E. Type I epidemiologic pattern of Hodgkin disease in Turkish Children. Hodgkin Sempozyumu, İstanbul, 13-15 Kasım 1996, pp 14-15.
 19. R. Kebudi, D. Uludag, et al. Demographic, Clinical And Survival Features Of Childhood Cancers In Istanbul University, Oncology Institute (1990-2012), Annual Meeting of the International Society of Pediatric Oncology Program Book, Toronto, Canada, 23-25 Oct 2014.
 20. Küppers R. The Biology of Hodgkin's Lymphoma. *Nature Rev.* 2009 Jan;9(1): pp 15-27. doi: 10.1038/nrc2542. Epub 2008 Dec 11.
 21. Stiller CA. What Causes Hodgkin's Disease in Children? *Eur J Cancer* 1998;(34): pp 523-528.
 22. Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med.* 1989 Mar 16;320(11): 689-95.
 23. Brousset P, Chittal S, Schlaifer D, Icart J, Payen C, Rigal-Huguet F, et al. Detection of Epstein-Barr virüs messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridization with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections. *Blood.* 1991 Apr 15;77(8):1781-6.
 24. Görgün Ö, Kebudi, R., Doğan, Ö., Ayan, İ. Çocukluk çağı Hodgkin Hastalığında tümör dokusunda Epstein barr Virusü Ekspresyonu. *Türk Onkoloji Dergisi* 2001;16: pp164-167.
 25. Stein H. Hodgkin lymphoma, WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., (eds) 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008
 26. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* 1999;36: 220-32
 27. Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:526-30
 28. Aster JC. Disease of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen, and Thymus. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (7th ed) Elsevier Saunders press, Philadelphia 2005, pp.686-90.
 29. Ferry JA, Linggood RM, Convery KM, Efird JT, Eliseo R, Harris NL. Hodgkin disease, nodular sclerosis type. Implications of histologic subclassification. *Cancer.* 1993;71:457.
 30. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology.* 10th ed Egypt. Mass Pub. 1999;2538-2571.
 31. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* 2003 Mar 15;361(9361): pp 943-51. Review.
 32. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting (erratum in *J Clin Oncol* 8: 1602, 1990) (see comments). *J Clin Oncol* 1989;7: 1630-6.
 33. Lanzkowsky P. Hodgkin Disease. In: Lanzkowsky P, ed. *Manual of pediatric hematology and oncology.* San Diego: Elsevier Academic Press, . 4 th ed 2005; pp 453-490.
 34. Matthew J. Matasar, Andrew D. Zelenetz, Overview of Lymphoma Diagnosis and Management. *Radiol Clin North Am.* 2008 Mar;46(2):175-98, vii. doi: 10.1016/j.rcl.2008.03.005.

-
35. Jenkin D, Doyle J, Berry M, Blanchette V, Chan H, Doherty M, et al. Hodgkin's disease in children: treatment with MOPP and low-dose, extended field irradiation without laparotomy. Late results and toxicity. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:265-272.
36. Lange B, Littman P: Management of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Cancer* 1983;51:1371-1377.
37. Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, Raquin MA, Chompret A, Habrand JL et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992;10:1602-1608.
38. Jenkin RD, Berry MP. Hodgkin's disease in children. *Semin Oncol* 1980;7:202-211.
39. Russell KJ, Donaldson SS, Cox RS, Kaplan HS. Childhood Hodgkin's disease: patterns of relapse. *J Clin Oncol* 1984;2:80-87.
40. Barrett A, Crennan E, Barnes J, Martin J, Radford M. Treatment of clinical stage I Hodgkin's disease by local radiation therapy alone. A United Kingdom Childrens Cancer Study Group study. *Cancer* 1990;66:670-674.
41. Duhmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, Sehlen S, Willich N, Ruhl 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.
42. Connors JM, Reece DE, Diehl V, Engbert A. Hodgkin's Lymphoma: New Approaches to Treatment. American Society of Hematology. December 4-8, 1998. Miami Beach, Florida, USA. Education Program Book 1998; 274-295.
43. Richard T Hope. Treatment of Early-stage Hodgkin's disease: Considerations in the US of radiation therapy. American society of Clinical Oncology. Education Book 1998; pp:188-190.
44. 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;20:630-637.
45. Kebudi R. Çocukluk çağı Hodgkin hastalığında tedavi. *Türk Onkoloji Dergisi* 1997;12: 39-48,.
46. Abramson SJ, Price AP. Radiol Clin North Am. Imaging of pediatric lymphomas. 2008 Mar;46(2):313-38, ix. doi: 10.1016/j.rcl.2008.03.009. Review.
47. ACR practice guideline for the performance of pediatric and adult thoracic computed tomography (CT). in: Practice guidelines and technical standards. American College of Radiology, Reston, Va; 2005: 183-187
48. Shields AF, Porter BA, Churchley S, Olson DO, Appelbaum FR, Thomas ED The detection of bone marrow involvement by lymphoma using magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 1987; 5(2):225-30.
49. Varan A, Cila A, Buyukpamukcu M. Prognostic importance of magnetic resonance imaging in bone marrow involvement of Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(4):267-71.
50. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nievelstein RA, Luijten PR. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol* 2008;18(9):1937-1952.

-
51. Spyridonidis TJ1, Matsouka P, Symeonidis A, Savvopoulos C, Vassilakos PJ, Apostolopoulos DJ. (99m)Tc sestamibi as a prognostic factor of response to first-line therapy and outcome in patients with malignant lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2013 Nov;38(11):847-54. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182a755c8.)
52. Dadparvar S1, Hussain R, Esteves F, Yu JQ, Grewal RK, Arif S, Cruz R, Barbaria CJ, Woods K, Styler MJ. Thallium-201 imaging in evaluation of Hodgkin's disease. *Cancer J*. 2002;8;(6):469-75.
53. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SN. 67Ga scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Dec;30(12): pp 125-31.
54. Van Amsterdam JAG, Kluin-Nelemans JC, Van Eck-Smit BLF, Pauwels EKJ. Role of Ga-67 scintigraphy in localization of lymphoma. *Ann Hematol* 1996; 72: 202–207.
55. McLaughlin AF, MageeMA, Greenough R, Allman KC, Southee AE, Meikle SR, et al. Current role of gallium scanning in the management of lymphoma. *Eur J Nucl Med* 1990; 16:755–771.
56. Hussain R, Christie RH, Gebiski V, Barton MB, Cruenewald. The role of the gallium scan in primary extranodal lymphoma. *J Nucl Med* 1998;39:95–98
57. Andrews GA, Hubner KF, Greenlaw RH. Ga-67 citrate imaging in malignant lymphoma: final report of cooperative group. *J Nucl Med*. 1978;19:1013–1019.
58. Draisma A, Maffioli L, Gasparini M, et al. Gallium-67 as a tumor-seeking agent in lymphomas—a review. *Tumori*. 1998;84:434–441.
59. Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD. The role of gallium-67 in the clinical evaluation of Cancer. *Semin Nucl Med*. 1985;25:72–103.
60. Galss RB, Fernbach SK, Conway JJ, et al. Gallium scintigraphy in American Burkitt lymphoma: accurate assessment of tumor load and prognosis. *Am J Roentgenol*. 1985;145:674–676.
61. Front D, Israel O, Epelbaum R, et al. Ga-67 SPECT before and after treatment of lymphoma. 1990;175:515–519.
62. Israel O, Front D, Lam M, et al. Gallium-67 imaging in monitoring lymphoma response to treatment. *Cancer*. 1988;61:2439 –2443.
63. Israel O, Front D, Epelbaum R, et al. Residual mass and negative scintigraphy in treated lymphoma. *J Nucl Med*. 1990;31:365–368.
64. Drossman SR, Schiff RG, Kronfeld GD, et al. Lymphoma of the mediastinum and neck: evaluation with Ga-67 imaging and CT correlation. *Radiology*. 1990;174:171–175.
65. Weiner M, Leventhal B, Cantor A, et al. Gallium-67 scan as an adjunct to computed tomography scans for the assessment of a residual mediastinal mass in pediatric patients with Hodgkin's disease. *Cancer*. 1991;68:2478 – 2480.
66. Karimjee S, Brada M, Husband J, et al. A comparison of gallium-67 single photon emission computed tomography and computed tomography in mediastinal Hodgkin's disease. *Cancer*. 1992;28A:1856–1857.

-
67. Kostakoglu L, Yeh SD, Portlock C, et al. Validation of gallium-67 citrate single photon emission computed tomography in biopsy-confirmed residual Hodgkin's disease in the mediastinum. *J Nucl Med.* 1992;33:345–350.
68. Ionescu I, Brice P, Simon D, et al. Restaging with gallium scan identifies chemosensitive patients and predicts survival of poor-prognosis mediastinal Hodgkin's disease patients. *Med Oncol.* 2000;17:127–134.
69. Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS, 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 – 1970.
70. Janicek M, Kaplan W, Neuberg D, et al. Early restaging gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high dose CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15:1631–1637.
71. Gasparini M, Bombardieri E, Castellani M, et al. Gallium-67 scintigraphy evaluation of therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med.* 1998;39: 1586–1590.
72. Front D, Bar-Shalom R, Mor M, et al. Hodgkin's disease: prediction of outcome with Ga-67 scintigraphy after one cycle of chemotherapy. *Radiology.* 1999;210:487–491.
73. Front D, Bar-Shalom R, Mor M, et al. Aggressive non-Hodgkin's lymphoma: early prediction of outcome with Ga-67 scintigraphy. *Radiology.* 2000;214: 253–257.
74. Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP, et al. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol.* 1991;9:1196 –1203.
75. Front D, Bar-Shalom R, Epelbaum R, et al. Early detection of lymphoma recurrence with gallium-67 scintigraphy. *J Nucl Med.* 1993;34:2101–2104.
76. Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Israel O, et al. Single-photon emission computed tomography quantitation of gallium citrate uptake for the differentiation of lymphoma from benign hilar uptake. *J Clin Oncol* 1995; 13:942–946.
77. Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, et al. The usefulness of F-18- flurodeoxyglucose positron emission tomography (F-18-FDG-FDG-PET) and a comparison of F-18-FDG-FDG-PET with gallium-67 scintigraphy in the evaluation of lymphoma. *Cancer.* 2007;110:652–659.
78. Özgüven MA, Arslan N, Öztürk E, Ilgan S, Karaçalıoğlu AÖ, Günalp B. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik Uygulamalar. Ankara, GATA Basımevi, 2004.
79. Workman RB, Coleman RE. Fundamentals of PET and PET/CT Imaging. *PET/CT: Essentials for Clinical Practice.* Springer, 2006. 243: 3-5
80. Ziegler SI. Positron Emission Tomography: Principles, Technology, and Recent Developments. *Nucl Phys* 2005;752:679 –687.
81. Richard LW. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar. İç: Caner B., Uğur Ö, Bozkurt M, editor. *PET radyonüklidlerinin üretimi.* 2.ed. Ankara: Rotatıp Kitapevi. 2011;pp 5.
82. Warburg O. Über den Stoffwechsel der Tumoren: arbeiten aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Biologie, Berlin-Dahlem. Berlin: Springer; 1926.
83. McGowan KM, Long SD, Pekala PH. Glucose transporter gene expression: regulation of transcription and mRNA stability. *Pharmacol Ther* 1995; 66:465–505.

-
84. Wahl RL. Targeting glucose transporters for tumor imaging: “sweet” idea, “sour” result. *J Nucl Med* 1996; 37:1038–1041.
85. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. PET/CT Fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics* 2004; 24(5):1411-31.
86. Shamma A, Lim R, Charron M. Pediatric FDG PET/CT: physiologic uptake, normal variants, and benign conditions. *Radiographics* 2009;29(5):1467-1486.
87. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-d-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126(10):560–574.
88. Stahl A, Dzewas B, Schwaiger M, Weber WA. Excretion of FDG into saliva and its significance for PET imaging. *Nuklearmedizin* 2002; 41:214–216.
89. Jadvar H, Parker JA. *Clinical PET and PET/CT* London Springer-Verlag London Limited, 2005:45-67.
90. Cook GJR. Artefacts and Normal Variants in Whole-Body PET and PET/CT ImagingIn: *Positron Emission Tomography Basic Sciences* (editors Bailey DL, Townsend DW,Valk PE, Maisey MN.) London: Springer, 2005:281-294.
91. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, Althoefer C, Moser E, Nitzsche EU. Increased metabolic activity in the thymus studied with FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med* 2001;42(4):591-595.
92. Cronin CG, Swords R, Truong MT, Viswanathan C, Rohren E, Giles FJ, O'Dwyer M, Bruzzi JF. Clinical utility of PET/CT in lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Jan;194(1):W91-W103.
93. Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin Nucl Med* 2004;34(2):122–133.
94. 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(9):1456–1462.
95. Kazama T, Swanston N, Podoloff DA, Macapinlac HA. Effect of colony-stimulating factor and conventional- or high-dose chemotherapy on FDG uptake in bone marrow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(12):1406–1411.
96. Alavi A, Gupta N, Alberini JL, Hickeson M, Adam LE, Bhargava P, Zhuang H. Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders. *Semin Nucl Med* 2002;32(4):293–321.
97. 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.
98. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999;2:159-171.

-
99. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, et al. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:277-285.
100. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Ralfkiaer E, Specht L. Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different 140 levels of FDG uptake. *Hematol Oncol* 2006;24:146-150.
101. Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med* 1987;28:288-92.
102. Schiepers C, Filmont JE, Czernin J. FDG-PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:S82-S88.
103. Israel O, Keidar Z, Bar-Shalom R. Positron emission tomography in the evaluation of lymphoma. *Semin Nucl Med*. 2004;34:166-179.
104. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer*. 2001; 91:302-310.
105. Lowe V, Wiseman GA. Assessment of lymphoma therapy using F-18 FDG FDG-PET. *J Nucl Med*. 2002;29:449-451.
106. Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, et al. Clinical impact of whole body FDG-FDG-PET on the staging and therapeutic decision-making for malignant lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2002;16:337-345.
107. Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, et al. comparison of 18FDGFDG- PET with CT in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep*. 2001;8:1393-1399.
108. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, et al. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol*. 1999;38:799-804.
109. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Early detection of relapse by whole-body positron tomography in the follow-up of patient with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003;14:123-130.
110. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol* 2000;11: 1273-9.
111. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F: Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001;12:825-830.
112. Najjar F, Hustinx R, Jerusalem G: Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL). *Cancer Biother Radiopharm* 2001;16:297-304.
113. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K: 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy- D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer* 2001;91:889-899.
114. Hutchings M, Eigtvad AI, Specht L: FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;52:19- 32.

-
115. Hutchings M, Loft A, Hansen M: Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91:482-489.
116. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001;86:266-273.
117. Bangerter M, Moog F, Buchmann I: Whole-body 2-[18F]-fluoro-2- deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9:1117-1122.
118. Carr R, Barrington SF, Madan B: Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. 1998;*Blood* 91:3340-3346.
119. Delbeke D, Martin WH, Morgan DS: 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose imaging with positron emission tomography for initial staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2002;4:105-114.
120. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P: Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997;38:343-348.
121. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O: Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001;91:302-310.
122. Isasi CR, Lu P, Blafox MD: A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro- D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005;104:1066-1074.
123. Jerusalem G, Warland V, Najjar F: Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun* 1999;20:13-20.
124. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG: Lymphoma: Role of wholebody 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997;203:795-800.
125. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG: Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998;206:475-481.
126. Moog F, Kotzerke J, Reske SN: FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999; 40:1407- 1413.
127. Munker R, Glass J, Griffeth LK: Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2004; 15:1699-1704.
128. Rini JN, Leonidas JC, Tomas MB: 18F-FDG PET versus CT for evaluating the spleen during initial staging of lymphoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 1072-1074.
129. Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H: Clinical impact of whole body FDGPET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* 2002; 16:337-345.
130. Schiepers C, Filmont JE, Czernin J: PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 (suppl 1)30:S82-S88.
131. Schoder H, Meta J, Yap C: Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med* 2001;42:1139-1143.

-
132. Shah N, Hoskin P, McMillan A: The impact of FDG positron emission tomography imaging on the management of lymphomas. *Br J Radiol* 2000; 73:482-487.
133. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC: Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: Effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:721-728.
134. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002;81:20-25.
135. Gisele Depas, Caroline De Barsy, Guy Jerusalem, Claire Hoyoux, Marie-Françoise Dresse et al. 18F-FDG PET in children with lymphomas, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:31–38.
136. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, Wioland M, Leverger G, Talbot JN. [(18)F] FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 ;29(9):1155–1165. doi:10.1007/s00259-002-0861-y.
137. Cheng G, ChenW, ChamroonratW, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(8):1469–1476. doi:10.1007/s00259-011-1815-z.
138. 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.
139. Blodgett TM, Ames JT, Torok FS, McCook BM, Meltzer CC. Diffuse bone marrow uptake on whole-body F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a patient taking recombinant erythropoietin. *Clin Nucl Med*. 2004 Mar;29(3):161-3.
140. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 579-86.
141. Wahl RL, Wagner HN Jr, editors. Principles and Practice of PET and PET/CT. 2nd. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 260-275.
142. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1: pp 21-30.
143. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:571–8.
144. 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.
145. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M et al. Early interim 18F-FDG positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian- Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25:3746-3752.
146. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al., “Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma,”. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Oct;37;10:1824-33.

-
147. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009 Aug;50;8:1257-60.
148. André M, Vander Borgh T, Bosly A. Interim FDG-PET Scan in Hodgkin's Lymphoma: Hopes and Caveats. *Adv Hematol*. 2011;2011:430679. doi: 10.1155/2011/430679. Epub 2010 Dec 27.
149. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, Puccini B, Castagnoli A, Vaggelli L, Zanoni L, Argnani L, Baccarani M, Fanti S. Early interim 18 F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39: 4-12.
150. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22: 910–5.
151. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;91: 475–81.
152. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, 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.
153. 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.
154. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005;35: 186–96.
155. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006;91: 522-9.
156. Canellos GP. Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol* 1988;6(6):931-933.
157. Hutchings M, Mikhael NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1160-1168.
158. Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, et al. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer* 2010;116:3835–42.
159. El-Galaly T, Mylam K, Brown P, Specht L, Christiansen I, Munksgaard L, Johnsen HE, Loft A, Bukh A, Iyer V, Nielsen AL, Hutchings M. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica*. 2012;97: 931-6.
160. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med*. 2002;43:1018-27.
161. 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.
162. Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, Hernandez-Maraver D, Coya J, Martin-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.

-
- 163 Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C. The new EANM Paediatric Dosage Card. Additional notes with respect to F-18. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Sep;35(9):1666-8. doi: 10.1007/s00259-008-0799-9. Epub 2008 Jun 24.
- 164 Holm S, Borgwardt L, Loft A, Graff J, Law I, Hojgaard L. Paediatric doses-a critical appraisal of the EANM paediatric dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1713-8.
- 165 Oberlin O. Hodgkin's disease. In: Voûte PA, Kalifa C, Barrett A, editors. *Cancer in children. Clinical management*. 4th ed. New York: Oxford University; 1998. p. 137-53.
- 166 Jacqueline Jerushalmi, Alex Frenkel, Rachel Bar-Shalom, Jabour Khoury, and Ora Israel. Physiologic Thymic Uptake of 18F-FDG in Children and Young Adults: A PET/CT Evaluation of Incidence, Patterns, and Relationship to Treatment. *J Nucl Med* 2009; 50:849-853.
- 167 Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica*. 2009;94:550-65.
- 168 Hines-Thomas MR, Howard SC, Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC, Shulkin BL, et al. Utility of bone marrow biopsy at diagnosis in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2010;95:1691-6.
- 169 Purz S, Mauz-Köhler C, Köhler D, Hasenclever D, Krause A, Sorge I, et al. 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:3523-8.
- 170 Kanhaiyalal Agrawal, Bhagwant Rai Mittal, Deepak Bansal, Neelam Varma et al. Role of F-18 FDG PET/CT in assessing bone marrow involvement in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Ann Nucl Med* 2013; 27:146-151.
- 171 Döbert N, Menzel C, Berner U, Hamscho N, Wördehoff N, Mitrou P, Grünwald F. Positron emission tomography in patients with Hodgkin's disease: correlation to histopathologic subtypes. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18: 565-71.
- 172 Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, Sakata S, Tateishi U, Tanaka M, Fujita H, Inayama Y, Ishigatsubo Y. SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51: 279-83.
- 173 Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2010 Sep;51;9:1337-43.
- 174 Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118:37-43.
- 175 Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med*. 2007;48:1626-32.
- 176 Emmanuel Itti, Michel Meignan, Alina Berriolo-Riedinger, Alberto Biggi et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 40:1312-1320.

-
- 177 Furth C, Steffen IG, Amthauer H, et al. Early and late therapy response assessment with [18F]Fluorodeoxyglucose positron tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: Analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2009;27:4385–4391.
- 178 Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med*. 2009;50;4:527-33.
- 179 Levine JM, Weiner M, Kelly KM: Routine use of PET scans after completion of therapy in pediatric Hodgkin disease results in a high false positive rate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:711-714.
- 180 Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP: Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:399-402.
- 181 Miller E, Metser U, Avrahami G, et al: Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30:689-694.
- 182 Pilkington Woll JP, García Vicente AM, Talavera Rubio MP, Palomar Muñoz AM, Jiménez Londoño G, León Martín A, et al. [Quantitative and qualitative evaluation of the interim PET/CT in lymphoma treatment in the prediction of complete metabolic response.] *Rev Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32;2:70-6. doi: 10.1016/j.rem.2012.03.003. Epub 2012 May 1.
- 183 Lavelly WC, Delbeke D, Greer JP, Morgan DS, Byrne DW, Price RR, Hallahan DE. FDG PET in the follow-up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57: 307-15.



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1692

Tarih : 11.11.2014

Konu : Prof.Dr.Seher Nilgün ÜNAL

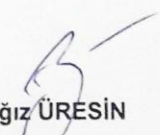
Sayın Prof.Dr.Seher Nilgün ÜNAL
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

İlgi :16/10/2014 tarihli düzeltme isteminiz.

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Emine GÖKNUR IŞIK'ın yürüteceği 2014/410 dosya numaralı "Pediatrik Lenfomada F18 FDG PET-BT'nin Yeri" başlıklı çalışma kurulumuzun 21/02/2014 gün ve 04 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştu.

İlgi düzeltme isteminiz ile araştırmacının isminin "Pediatrik Hodgkin Lenfomada F18 FDG PET-BT'nin Yeri" olarak değiştirilmesi kurulumuzun 24/10/2014 tarih ve 18 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Pediatrik Hodgkin Lenfomada F18 FDG PET-BT'nin Yeri"			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Scher Nilgün ÜNAL			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nükleer Tıp			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ	---			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI **"Pediatrik Hodgkin Lenfomada F18 FDG PET-BT'nin Yeri"**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16/10/2014	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	■		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	■		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	☐	Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	■		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:18	Tarih: 24/10/2014		
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında görevli Prof.Dr.Seher Nilgün ÜNAL'ın sorumluluğunda ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Emine GÖKNUR IŞIK'ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU								
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL	Biyoistatistik	İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐ H ☒	İZİNLI

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığının izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

Sayfa 2

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Emine Gökür
Soyad:	IŞIK
Doğum Yeri:	ANKARA
Doğum Tarihi:	28.05.1985
Görev Yeri:	Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi:	eminegoknur@yahoo.com

Tarih	Eğitim
1991-1992	Atatürk İlköğretim Okulu- AFYON
1992-1994	Atatürk ilköğretim Okulu- AMASYA
1994-1996	Hazım Uluşahin İlköğretim Okulu- KONYA
1996-2000	Selçuklu Anadolu Lisesi- KONYA
2000-2003	Özel Büyükkoyuncu Fen Lisesi- KONYA
2003-2009	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi- İZMİR
2010-2014	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD/İSTANBUL

	Akademik Ünvanları
Haziran 2010- Aralık 2014	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

	İş Tecrübesi
Haziran 2010-Aralık 2014	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD/İSTANBUL