

T.C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Prof. Dr. Zeynep BURAK

PEDİATRİK LENFOMA GRUBUNDA
TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
F-18 FDG PET-BT’NİN ROLÜ:
RETROSPEKTİF ÖN SONUÇLAR

Uzmanlık Tezi
Dr. Neslihan Çetin

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Zeynep Burak

İzmir-2014

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Malign Lenfomalar	3
2.1.1. Hodgkin Lenfoma	3
2.1.1.1. Etyoloji ve Epidemiyoloji.....	4
2.1.1.2.Patoloji.....	5
2.1.1.3. Klinik Bulgular	8
2.1.1.4. Tanı	10
2.1.1.5.Tedavi	12
2.1.2 Nonhodgkin Lenfoma	12
2.1.2.1. Etyoloji ve Epidemiyoloji.....	12
2.1.2.2. Klinik Bulgular	15
2.1.2.3. Tanı	17
2.1.2.4. Tedavi	18
2.2 PET-BT ye Giriş	19
2.2.1. Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT).....	19
2.2.2. Kanser Hücrelerinde Glukoz ve F-18 FDG Metabolizması	22
2.2.3. F-18 FDG Tutulumunda Genel Prensipler ve Normal Vücut Dağılımı	23
2.2.4. F18-FDG'nin Sınırlılıkları.....	23
2.2.5. FDG PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi	24
2.3. Lenfomalarda FDG PET ve FDG PET-BT Kullanımı	25
2.3.1. Tanı Alt Tipleri ve FDG PET Tutulumu	26
2.3.2. Evrelemede FDG-PET ve FDG PET-BT	27
2.3.3. Ara Değerlendirmede (İnterim) FDG PET ve FDG PET-BT.....	28
2.3.3.1 Hodgkin Dışı Lenfomanın Ara Değerlendirmesinde FDG PET ve FDG PET-BT.....	28

2.3.3.2. Hodgkin Lenfomanın Ara Değerlendirmesinde FDG PET ve FDG PET-BT.....	29
2.3.3.3. Ara Değerlendirmede Zamanlama.....	30
2.4. Tedaviye Yanıtı Değerlendirmede FDG PET ve FDG PET-BT	31
2.5. Rezidü Hastalıkta SUV	34
2.6. Takipte FDG PET ve FDG PET-BT	35
2.7.Otolog Kök Hücre Naklinde FDG PET ve FDG PET-BT.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Hasta Hazırlığı	38
3.2. PET/BT Görüntüleme Protokolü	39
3.3. Değerlendirme	39
3.4. Veri Analizi ve İstatistik	42
4.BULGULAR	43
4.1. Nodal Tutulum Alanları.....	46
4.1.1.HL Tanılı Hastalarda İnterim Değerlendirmede Nodal PET-BT Bulguları ...	46
4.1.2 HL Tanılı Hastalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Nodal PET BT Bulguları.....	48
4.1.3 NHL Tanılı Hastalarda İnterim Değerlendirmede Nodal PET-BT Bulguları	49
4.1.4 NHL Tanılı Hastaların Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Nodal PET BT Bulguları.....	50
4.1.5 Remisyon Sürecinde Karşılaşılan Kuşkulu Bulgular	52
4.2. Extranodal Tutulum Alanları	52
4.2.1. Lenfomada Dalak Bulguları	53
4.2.2. Lenfomada Akciğer Bulguları	54
4.2.3. Lenfomada Kemik Bulguları	54
4.2.4. Lenfomada Waldeyer Halkası Bulguları	55
4.2.5. Lenfomada Diğer Extranodal Tutuluşlar	56
4.3. Timik Hiperplazi Bulguları.....	56
4.4. Klinik Remisyonadaki Olgularda Waldeyer Dokusu	57
4.5. Klinik Remisyonadaki Olgularda Splenik Doku	57
5. ÖRNEK OLGULAR	58
6.TARTIŞMA	68
7.SONUÇ	82
8.KAYNAKLAR.....	83

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1. Hodgkin Lenfomada sitokinler ve semptom ilişkisi
- Tablo 2. Hodgkin hastalığının histolojik (WHO) sınıflaması
- Tablo 3. Çocuklarda görülen semptomlar ve prezentasyonları
- Tablo 4. Çocuklarda görülen bulgu ve semptomların sıklık sırası:
- Tablo 5. Hodgkin Lenfoma- Modifiye Ann Arbor (Cotswold) Klasifikasyonu
- Tablo 6. Non-Hodgkin Lenfoma sınıflandırması
- Tablo 7. NHL prezentasyon şekilleri
- Tablo 8. NHL tanısında uygulanacak tetkikler
- Tablo 9. Çocuklu çağı NHL St. Jude (Murphy) Evreleme sistemi
- Tablo 10. Bazı lenfoma tiplerinde FDG duyarlılığı ve Tutulum düzeyi
- Tablo 11. Ara Değerlendirmede FDG-PET ile İlgili Yapılan Çalışmalar
- Tablo 12. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Kullanılan IWC ve IWC+PET Ölçütleri
- Tablo 13. Hodgkin Lenfomada Tedavi Sonunda PET'in Öngörü Yeteneği ile İlgili Çalışmalar
- Tablo 14. Deauville Kriterleri
- Tablo 15. Hasta Gurubunun Özellikleri
- Tablo 16. Nodal tutulum alanlarının değerlendirme metoduna göre dağılımı
- Tablo 17. HL tanılı hastalarda ara değerlendirme nodal bulguların değerlendirme metoduna göre dağılımı
- Tablo 18. HL tanılı hastalarda tedavi yanıtı değerlendirme nodal bulguların değerlendirme metoduna göre dağılımı
- Tablo 19. NHL tanılı hastalarda ara değerlendirme nodal bulguların değerlendirme metoduna göre dağılımı
- Tablo 20. NHL tanılı hastalarda tedavi yanıtı değerlendirme nodal bulguların değerlendirme metoduna göre dağılımı
- Tablo 21. Literatürde yer alan çalışmaların güncel çalışmamız ile karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Reed Sternberg hücresi

Şekil 2: Burkitt Lenfomada ‘‘Yıldızlı Gök Manzarası’’ Görünümü

Şekil 3: PET görüntülerinin oluşumu

Şekil 4: Lenfoma tipi-histolojik alt tip dağılımı

Şekil 5: Olgu Grubunda Evre Dağılımı

Şekil 6: PET-BT Tekiklerinin Endikasyon Dağılımı

KISALTMALAR LİSTESİ

HL	:	Hodgkin Lenfoma
NHL	:	Non Hodgkin Lenfoma
RSH	:	Reed-Sternberg hücreleri
NLPHL	:	Noduler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
NS HL	:	Noduler sklerozan Hodgkin lenfoma
NC	:	Mikst hücreli Hodgkin lenfoma
LR	:	Lenfosit zengin Hodgkin lenfoma
LD	:	Lenfosit fakir Hodgkin lenfoma
DBBHL	:	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
BL	:	Burkitt lenfoma
BLL	:	Burkitt benzeri lenfoma
ABHL	:	Anaplastik büyük hücreli lenfoma
MBHL	:	Mediastinal büyük hücreli lenfoma
L&H hücreleri	:	Lenfosit ve Histiyoit hücreleri
PET-BT	:	Pozitron Emisyon Tomografisi- Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PA AC Grafisi	:	Posteroanterior akciğer grafi
USG	:	Ultrasonografi
SSS	:	Santral sinir sistemi
Tc	:	Teknesyum
Ge	:	Germanyum
Gs	:	Sezyum
EBV	:	Ebstein Barr Virus
HIV	:	Human İmmunodeficiency Virus
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
NK	:	Natural Killer
LDH	:	Laktat dehidrogenaz

KT	:	Kemoterapi
RT	:	Radyoterapi
ABVD	:	Adriamisin-Bleomisin-Vinblastin-Dekarbazin
IWC	:	International Workshop Criteria
IHP	:	Uluslararası Harmonizasyon Projesi
NCCN	:	National Cancer Center Network
OKHN	:	Otolog Kök Hücre Nakli
ROC	:	Receiver Operating Characteristic
DKO	:	Dalak/Karaciğer SUVmax Oranı
G-CSF	:	Granulosit Koloni Stimulan Faktör
F18	:	Flor-18
FDG	:	Fluoro deoksi glukoz (Fluoro-2-dekosi-D-glukoz)
GLUT	:	Glukoz Taşıyıcı Protein
HIF	:	Hypoxia-inducible factor
IV	:	İntravenöz
keV	:	kiloelektronVolt
mA	:	miliamper
mCi	:	miliCurie
μ Ci	:	mikroCurie
MIP	:	Maximum İntensity Projection
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PDK	:	Piruvat Dehidrogenaz Kinaz
PPD	:	Pozitif Prediktif Değer
ROI	:	Region of Interest (ilgi alanı)
SUV	:	Standardized Uptake Value

ÖZET

Biz bu çalışmada, pediatrik lenfoma olgularında F-18 FDG PET-BT görüntülemenin, interim değerlendirme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla Temmuz 2009- Kasım 2013 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri polikliniğine başvuran ve Kasım 2011- Ekim 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda interim değerlendirme ve/veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi endikasyonu PET-BT tetkiki yapılan 30 pediatrik hasta verileri retrospektif değerlendirildi. Toplam 88 PET-BT görüntülemenin verileri incelenerek, kemosenitivite değerlendirme endikasyonu (interim değerlendirme) uygulanan 15 tetkik ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla çekilen 34 tetkik çalışmaya dahil edildi. İnterim değerlendirme ve tedaviye yanıt belirleme açısından tetkikin BT komponenti, Deauville kriterleri ve SUVmax değerleri ile elde edilen bilgi, olguların klinik gidişleri ile korele edilerek karşılaştırıldı. Ekstranodal tutulum alanları ayrıca değerlendirilerek, FDG PET-BT tutulum paternleri konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldı ve fizyolojik tutulumun ayırt edilebilmesi için uptake oranları araştırıldı. Son olarak takip sürecinde FDG PET-BT görüntülemenin etkinliği değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen lenfoma tanılı 30 pediatrik hastanın (19 HL, 11 NHL) 11'ü kız, 19'sı erkekti. Çalışma grubu yaşı 3 ve 17 arasında değişmekteydi (11.6 ± 4). 2 kür kemoterapi sonrası interim değerlendirme endikasyonu PET-BT tetkikinde BT görüntüleri baz alınarak yapılan değerlendirmede toplam 23, SUVmax değerine ve Deauville kriterlerine göre 12 nodal hastalık bölgesi saptandı. Tedavinin bitiminde yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yapılan 34 tetkikte ise BT görüntülerine göre 36, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre 31 nodal hastalık alanı saptandı.

HL hastalarında interim; HL ve NHL hastalarında tedavi sonu yanıt değerlendirmede SUVmax ve Deauville kriterlerine göre yapılan değerlendirme PET-BT'nin BT komponentine göre üstün bulundu. NHL hastalarında ara değerlendirmede yapılan PET-BT tetkikinde BT, metabolik değerlendirmeye göre daha sensitif olarak saptandı. Ancak doğruluk ve PPD'de metabolik değerlendirmede BT'ye oranla daha yüksek sonuçlar hesaplandı.

Extranodal tutulumlar değerlendirildiğinde 7 olguda splenik, 4 olguda pulmoner tutuluş, 5 olguda kemik tutuluşu saptandı. 7 olguda belirgin waldeyer tutulumu saptandıysa da,

hiçbirinde bu bulgu lenfoma tutuluşuyla uyumlu değildi. Remisyonda olduğu bilinen 19 hastanın waldeyer dokusuna ait SUVmax değerleri 5.0-15.0 gr/ml arasında değişmekteyken, dalak/karaciğer SUVmax oranları 0.5-1.6 gr/ml arasındaydı.

Tüm bu bulgular ışığında metabolik yanıt değerlendirmenin hem interim hem de tedavi sonu değerlendirmede BT'ye üstün olduğunu gösterdik. FDG PET görüntüleri yorumlanırken yarı-nicel (SUVmax) ve görsel (Deauville kriterleri) değerlendirme kriterlerinin birbiriyle benzer sonuçlar verdiğini, her iki metodun da pediatrik lenfomanın ara (interim) ve tedavi sonu değerlendirilmesinde güvenle kullanılabilirliğini saptadık. Pediatrik olgularda lenfomanın akciğer ve kemik tutuluşunun değerlendirilmesinde PET-BT'nin tek başına diagnostik BT'den daha güvenilir sonuçlar verdiğini; ancak her iki yöntemin de birbirini tamamlayıcı nitelikleri olduğunu, PET-BT'nin splenik infiltrasyonu saptamada konvansiyonel tetkiklere üstünlüğünü, dalak tutuluşunun değerlendirilmesinde görsel yoruma ek olarak dalak/karaciğer SUVmax oranının yoruma katkısı olduğunu, Waldeyer halkası, timik rebound gibi pediatrik olgularda daha sık karşılaşılan tuzak noktalarda morfolojik ve metabolik değerlendirmenin birbirinden ayrılamaz bir bütün olduğunu güncel çalışmamızla desteklemiş olduk. İnterim yanıt değerlendirmeye katkı amacıyla hazırlanmış olan Deauville kriterleri çalışmamızda tedavi sonu değerlendirmede de kullanılmış ve yarı-nicel değerlendirme ile korele sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmamız bu açıdan literatüre farklı bir bakış açısı getirmektedir.

Anahtar kelimeler: Pediatrik, Lenfoma, İnterim, Tedavi Yanıtı Değerlendirme, PET-BT

ABSTRACT

In this study we aimed to investigate the role of FDG PET-CT in pediatric lymphoma patients to predict therapy response during interim assesment and in posttherapy period.

The data of 30 pediatric patients who referred to Ege University Department of Nuclear Medicine for PET-CT imaging between November 2011 and September 2014 were retrospectively enrolled. A total of 88 FDG PET-CT datas; 15 in midtreatment (interim), 34 after the completion of therapy were included. The information achieved by the unenhanced nondiagnostic CT component of PET-CT, the assesment of data with SUVmax value and Deauville Criteria has been compared and all were correlated with the clinical follow-up. Extranodal sites were also evaluated separately; patterns of FDG PET-CT findings were compared with the conventional imaging modalities and uptake rates were investigated to distinguish the physiological involvement. Finally the effectiveness of FDG PET-CT in follow-up of pediatric lymphoma were evaluated.

In 30 pediatric patients (19 HL, 11NHL), there were 11 girls and 19 boys. Their age ranged from 3 years to 17 years(11.6 ± 4). 23 nodal disease sites were detected by the CT component and 12 were detected by SUVmax and Deauville criteria assessment in 15 PET-CT scans performed after 2 cycles of chemotherapy. In 34 PET-CT scans performed at the end of therapy, 36 nodal disease sites were detected with CT and 31 with metabolic evaluation.

Assesment with SUVmax and Deauville criteria was superior to those of with CT component in interim PET-CT in HL patients and endtherapy PET-CT in HL and NHL patients. CT was more sensitive than metabolic evaluation for the interim PET-CT in NHL. However accuracy and PPV was found higher for metabolic assesment than for CT.

7 splenic, 4 pulmonary and 5 bone involvement were detected as extranodal sites of lymphoma. 7 patient has prominent waldeyer ring uptake, but none of those were compatible the lymphoma involvement. SUVmax values of waldeyer ring in the patients with known clinical remission ranged from 5.0 to 15.0 g/ml and SLR (splenic/liver SUVmax ratio) ranged from 0.5 to 1.6 g/ml.

In the light of all these findings we have shown that metabolic assessment is superior to CT in predicting therapy response during both interim and endtherapy evaluation. We have

detected that semiquantitative (SUVmax) and visual (Deauville Criteria) assessments lead to similar results and also both methods may be used confidently in midtherapy and endtreatment assesment of pediatric lymphoma. According to our results, PET-CT is found superior to diagnostic CT in detection of pulmonary and bone involvement in pediatric lymphoma though both imaging modalities are complementary to each other. PET-CT is also superior to conventional imaging modalities in detecting the splenic involvement and SLR also helps when correlated with visual interpretation. The pitfalls in pediatric lymphoma like waldeyer ring and thymic rebound requires combined evaluation with morphological and metabolic assesment. And finally Deauville criteria which is created mainly for interim assesment of lymphoma is used for posttherapy response evaluation and showed concordant results compared with SUV max results. In this point we had the literature gained a new point of view.

Key words: Pediatric, Lymphoma, Interim, Assesment of Therapy, PET-CT.

1.GİRİŞ

Lenfomalar çocukluk çağı kanserleri arasında, gelişmiş ülkelerde lösemi ve SSS tümörlerinden sonra üçüncü sıralarda görülürken, ülkemizde lösemilerden sonra ikinci sıklıktadır (1,2).

Yeni gelişen görüntüleme yöntemleri ve kemoterapi ajanları sayesinde günümüzde lenfomalarda hastalıklı/hastalısız sağkalım süresi artış göstermiştir. Çocukluk çağında sık görülmesine karşın tedavi şansı yüksek olan lenfomada, hastalığın tanısı ve takibinde kullanılacak görüntüleme yöntemleri oldukça önem arz etmektedir. Günümüzde birçok hastalığın tanı ve takibinde önemli bir yer tutan PET-BT görüntülemenin, lenfoma hastalığının her aşamasında faydalı olduğuna dair gün geçtikçe yeni çalışmalar yayınlanmaktadır.

Lenfomanın Hodgkin veya Nonhodgkin oluşuna, hastalığın alt tiplerine göre F-18 FDG PET-BT'nin duyarlılığı değişmektedir. Ancak evreleme aşamasında FDG afinitesi gösteren hemen hemen her lenfoma alt tipinin, sonraki aşamalarda PET-BT'den yarar göreceği bilinmektedir. Lenfoma hastalarında interim değerlendirme amacıyla uygulanan F-18 FDG PET-BT tetkiki, kemosenitiviteyi saptamak ve hastanın sağ kalım süresini belirlemek amacıyla kullanılmakta iken, tedavi sonunda yapılan tetkik ise hastanın tedaviden ne kadar yarar gördüğü, remisyona girip girmediğini belirlemede önemlidir. F-18 FDG PET-BT'nin sensitivitesi ve spesifitesi nodal ve extranodal hastalıkta değişiklik gösterse de ister nodal, ister extranodal olsun, metabolik görüntülemenin radyolojik yöntemlere göre bazı üstünlükleri bilinmektedir. Literatürde erişkin lenfomalarında PET-BT tetkikinin interim değerlendirme ve tedavi sonu yanıt belirleme amacıyla kullanılmasına ilişkin birçok yayın bulunmasına karşın, pediatrik grupta oldukça az sayıda çalışma mevcuttur.

FDG PET-BT görüntüleme birçok faktörden etkilenen metabolik bir değerlendirme yöntemi olduğundan, çok merkezli klinik araştırmaların sağlıklı yürütülebilmesi, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirildiği olgularda, yanlış pozitif yorumların ve okuyucular arasındaki farklılığın azaltılması ve belirli bir standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla literatürde farklı değerlendirme yöntemleri bildirilmiştir. Bunlardan biri olan Deauville kriterleri, Uluslararası Lenfoma Harmonizasyon Projesi kapsamında 2009 yılında konsensusla belirlenen ve temelde interim tetkikin yorumlanması amacıyla tanımlanan semikantitatif değerlendirme yöntemidir. Bunun dışında evreleme ve tedavi yanıtı için çekilen FDG PET-

BT tetkiklerinde, tutulum alanlarından elde edilen ve karşılaştırılan SUVmax değerleri görsel yoruma katkı sağlayan objektif değerlendirme kriterleri arasında yer almaktadır.

Biz bu çalışmada, pediatrik lenfoma olgularında F-18 FDG PET-BT görüntülemenin, interim değerlendirme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesindeki rolünü araştırmayı amaçladık. Bu değerlendirmeyi yaparken, ara değerlendirme ve tedaviye yanıt belirleme açısından tetkikin BT komponenti, Deauville kriterleri ve SUVmax değerleri ile elde edilen bilgi, olguların klinik gidişleri ile korele edilerek karşılaştırıldı. Ekstranodal tutulum alanları ayrıca değerlendirilerek, FDG PET-BT tutulum paternleri konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldı ve fizyolojik tutulumun ayırt edilebilmesi için uptake oranları araştırıldı. Son olarak takip sürecinde FDG PET-BT görüntülemenin etkinliği değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MALİGN LENFOMALAR

Lenfomalar çocukluk çağı kanserleri arasında, gelişmiş ülkelerde lösemi ve SSS tümörlerinden sonra üçüncü sırada (%10-13) görülürken, ülkemizde lösemilerden sonra ikinci (% 20-30) sıklıktadırlar (1, 2). Bu üç grup kanser çocukluk çağı kanserlerinin yarından fazlasını (% 60-70) oluşturur.

Lenfoid maligniteler hematopoetik kök hücrelerden lenfositlerin gelişimi sırasındaki herhangi bir aşamada oluşan duraksama sonucu gelişen klonal proliferasyondan meydana gelir. Bu nedenle lenfomalarda, lenf bezlerinin tümoral büyümesi önde gelen klinik semptomu oluşturur. Hodgkin Lenfoma ve Nonhodgkin Lenfoma olmak üzere iki ana alt grubu mevcuttur. Bu iki grup morfolojik, immünolojik ve klinik olarak birbirinden farklıdır. Genel olarak lenfomaların % 60'ı Nonhodgkin Lenfoma, % 40'ı Hodgkin Hastalığıdır.

2.1.1 HODGKİN LENFOMA

Hodgkin Lenfoma (HL) lenf nodlarının progresif genişlemesiyle karakterizedir. Birbirini izleyen lenf nodları aracılığıyla tahmin edilebilir bir yayılım patterni vardır. Günümüzde onkolojinin en başarılı olduğu alanlardan biri olan HL'da olguların büyük çoğunluğunda tam kür sağlanmaktadır.

Thomas Hodgkin 1832de yaygın lenfadenopatisi ve splenomegalisi olan yedi hastayı tarif etmiş ve 1865'de Samuel Wilks benzer hastalarını raporlayarak bu hastalığa 'Hodgkin Lenfoması' ismini vermiştir. Sternberg ve Reed, 1898 ve 1902'de, Hodgkin lenfoması için patognomonik olan binükleer ve multinükleer dev hücreleri tanımlamışlardır. Seif ve Spriggs 1967'de sitogenetik araştırmalarla HL'de malign hücrelerin klonal orjinli olduğunu saptamışlardır.

2.1.1.1 ETYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

HL, çocuklarda ve adolesanlarda çok sık görülmesine rağmen etyolojisi ile ilgili az şey bilinmektedir. Endüstriyel ülkelerle gelişmekte olan ülkeler arasında çocukluk çağı malign hastalıkları insidansında belirgin farklılıklar vardır ve tümör dağılımı ülkeden ülkeye değişmektedir. Ramot ve Magrath, lenfoid malign hastalıkların çevresel faktörlerle ve özellikle sosyoekonomik koşullarla ilgili olduğu varsayımını ileri sürmektedirler (3).

Epidemiyolojik çalışmalar Hodgkin Hastalığının üç tipi olduğunu düşündürmektedir:

Tip 1: Hodgkin Hastalığı: 14 yaşın altında görülür. Erkek çocuklarda fazladır ve Mikst Selüler (MC) tip egemendir.

Tip 2: Hodgkin Hastalığı veya Erişkin Formu: 15-34 yaşlar arasında görülür ve Noduler Sklerozan (NS) tip egemendir.

Tip 3: Hodgkin Hastalığı veya Yaşlı Erişkin Formu: 55-74 yaşlarda saptanır.

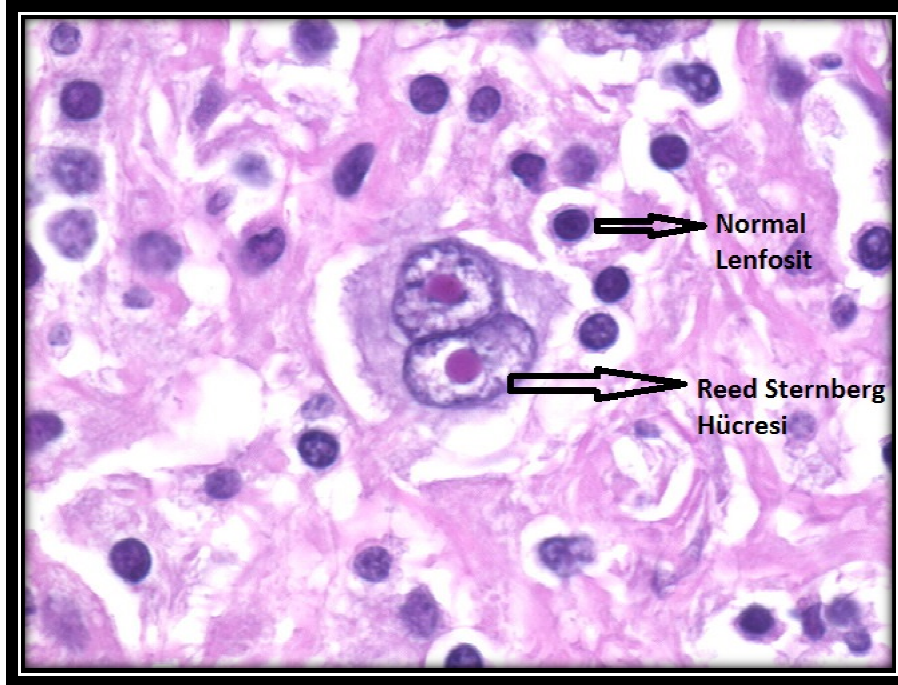
Türkiye’de bir çok merkezin verileri değerlendirildiğinde pediatrik yaş grubunda, Hodgkin lenfomanın 10 yaşın altına kayması, erkek çocuklarda fazla görülmesi, MC histopatolojik tip egemenliği Türk çocuklarında tip 1 Hodgkin Hastalığı olduğunu göstermektedir.

HL immünolojik bozukluklarla birlikte yüksek oranlarda görülmektedir. Bazı araştırmacılar ‘dual’ etyoloji varsayımını ileri sürmektedirler. Çocuk ve gençlerde görülen HL ile orta ve ileri yaşlarda saptanan hastalığın farklı etyolojik nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir. Primer immün yetmezliği olan hastalarda lenfoma gelişme riski çok fazladır. Bu immün yetmezlik durumları ataksi-telenjektazi, Wiskott Aldrich Sendromu, Chediak-Higashi sendromu, Ig-A eksikliği, kombine immün yetmezlik ve X-linked lenfoproliferatif sendromdur. Primer immün yetmezlik sendromları dışında, immünosupresif tedavi verilen böbrek ve kalp transplantasyonu yapılan hastalarda veya AIDS dahil çeşitli kazanılmış immünite bozukluğu olan bireylerde Hodgkin hastalığını da içeren çeşitli malign lenfomalar artmış oranlarda saptanmaktadır. Benzen, fenoksi asit ve klorfenol gibi kimyasal maddelerle de malign lenfomalar oluşabilmektedir. Antikonvülzan tedavi alan hastalarda HL’ nin meydana geldiği raporlanmıştır. Birden fazla çocuğunda HL saptanan aileler bildirilmiştir. Bu hastalarda HLA grubundan A1, B5, B8 ve B18 tiplerinin sık görüldüğü raporlanmıştır. Ayrıca monozigotik ikizlerde HL insidansının, dizigotik ikizlerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu

data familyal HL'de çevresel faktörlerden çok genetik duyarlılığın önemli olduğunu düşündürmektedir. Tonsillektomize bireylerde HL, 2,7 ile 3,2 kez daha fazla görülmektedir. Birçok yayında EBV-HL birlikteliği ve Lenfosit Predominant (LP) histopatolojik tipin diğer tiplerden farklı özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Reed- Sternberg hücresinde EBV'nin latent gen ürünü olan LMP1 gösterilmiştir. LMP1, bcl 2 (apoptozisi inhibe eden gen) ekspresyonunu arttırarak B hücrelerini apoptotik hücre ölümünden korumaktadır. Bu da HL'nin bazı subgruplarında EBV'nin rolünü düşündürmektedir. EBV genomunu Hodgkin'li doku örneklerinde % 20-80 oranında saptayan çalışmalar vardır (2,4,5,6,7).

2.1.1.2 PATOLOJİ

Hodgkin hastalığının tanısı lenfositler, histiositler, granülositler, eozinofiller, plazma hücreleri ve fibroblastlardan oluşan bir hücre topluluğunda Reed-Sternberg hücrelerinin (RSH) (Bkz: Şekil 1) görülmesiyle konur.



Şekil 1: Reed Sternberg hücresi

L&H hücreleri (Lenfosit ve Histiyoit Hücre, ‘‘popcorn’’-patlamış mısır hücreleri) ve laküner hücreler RSH’nin varyantlarıdır. Diagnostik RSH büyük, binükleer veya çok çekirdekli hücrelerdir. Çekirdekte nükleolusları belirgindir. RSH neoplastik hücrelerdir, kökeni tam olarak bilinmemektedir. RSH ‘de CD30 (Ki-1), CD25 (interlökin-2-reseptörü) pozitifdir.

RSH’nin immünofenotipi, Hodgkin lenfomasının histopatolojik subtipleriyle değişmektedir. Noduler sklerozan, mikst tip, lenfositten fakir tipte bu hücreler CD15+, CD45-’dir. Lenfositten zengin tipte ise CD15-, CD45+’dir. Lenfositten zengin tip HL’nin B-hücre orjinli olduğu kabul edilmektedir. RSH, CD25+ ve CD30+’dir. Ayrıca bu iki reseptör moleküllerin solubl formları HL’li hastaların serumlarında da bulunmaktadır. Serumda CD30’un bulunmasının prognozunu saptanmasında önemli olabileceği öne sürülmüştür.

Hodgkin hastalığında birçok sitokin salınımı söz konusudur ve bunlar hastalık semptom tablosunun oluşmasında etkilidirler (Tablo1).

Tablo 1: Hodgkin Lenfomada sitokinler ve semptom ilişkisi

Sitokin	Semptom
IL-1	Lenfoproliferasyon, ateş, gece terlemesi
IL-2	İmmün yetmezlik
IL-5	Eosinofilik infiltrasyon
TNF-alfa	Kilo kaybı
TNF-beta	Fibrozis

HL immunohistokimyasal profilleri ve prognozları farklı olan Noduler Lenfosit Predominant ve klasik Hodgkin lenfoma olarak iki gruba ayrılır. Ayrıca klasik Hodgkin lenfoma tümör dokusunun yapısı, fibrozis varlığı ve inflamatuvar infiltratın özelliklerine göre 4 histolojik alt gruba ayrılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Hodgkin hastalığının histolojik (WHO) sınıflaması

Evre	Özellikler
1.	Noduler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLP HL)
2.	Klasik Hodgkin Lenfoma a. Noduler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma (NS) b. Mikst hücreli klasik Hodgkin lenfoma (MC) c. Lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfoma (LR) d. Lenfosit fakir klasik Hodgkin lenfoma (LD)

1. Nodüler Lenfosit Predominant HL:

Tümör dokusu nodüler yapıdadır. Neoplastik nodüller klasik Lenfosit ve Histiyoit Hücre (L&H hücreleri-Popkorn Hücreleri) -çok nadiren RS hücreleri- ile küçük benign B lenfositler, histiyoitler ve epiteloit histiyoitlerden oluşur. NLP HL % 10-15 oranında, en sık erkek ve küçük yaşlarda, klinik olarak genellikle lokalize hastalık tablosunda görülür (2).

2. Klasik HL:

Klasik morfoloji ve immunofenotipik özellikler gösterir. Patolojik tümör hücreleri RS hücreleridir.

a) NS tip: En sık görülen tiptir. Adolesanda % 70, daha küçüklerde % 40 sıklıktadır. Tümör dokusu neoplastik ve inflamatuvar hücrelerin (RS hücreleri ve laküner varyantları) oluşturduğu nodüllerden oluşur. En az bir nodülü çevreleyen kalın sklerotik kollajen bantlar ve lenf nodu kapsülünde belirgin kalınlaşma ile karakterizedir.

b) MC tip: Bu tip 10 yaş altındaki çocuklarda daha sıktır. HL 'nın % 30'nu oluşturur. Tümör dokusu genellikle diffüzdür. Diğer tiplere göre RS hücreleri ve varyantları daha çoktur. İnflamatuar hücreler lenfosit; plazma hücreleri, eozinofil ve histiyositlerden oluşur. Klinik olarak genellikle ileri evre ve ektranodal tutulumla prezentedir.

c) LR tip: HL'nın % 5'ini oluşturur. Tümör dokusu RS hücreleri ve çok sayıda küçük B lenfositlerinden oluşur. Nodüler veya daha az diffüz formda görülür. Klinik ve prognoz olarak NLP HL ye benzer. Ortalama 32 yaş ve üstünde görülür. Mediastinel kitle sık görülür (2,6,8).

d) LD tip: Çocuklarda nadirdir. EBV ve HIV pozitif hastalarda daha sık görülür. İri, çok sayıda malign hücreler, RS hücreleri ve az oranda lenfositlerle karakterizedir. Diffüz fibrozis ve nekroz sıktır. Klinik olarak kemik ve kemik iliği tutulumu sıktır.

2.1.1.3 KLİNİK BULGULAR:

Hastalığın ilk bulgusu çoğu kez yüzeysel lenfadenopatidir. Lenfadenopati hastaların yaklaşık % 80'inde servikal bölgededir. Tutulan lenf nodu lastik kıvamında, elastik ve ağrısızdır. Servikal bölgenin tutulması tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Hodgkin lenfomalı hastada, asimetrik tonsiller doku kuşku uyandırmalıdır. İlk gelişte aksiller bölgenin tutulumu % 6-20, mediastinal yerleşim % 60, inguinal lokalizasyon % 6 olarak bildirilmektedir.

Periferik lenfadenopati, mediastinal kitle, ateş, ağırlık kaybı, gece terlemeleri, halsizlik gibi semptomları olan hastada lenfoma ön tanısı akla gelmelidir. Semptomlar ve prezentasyon şekilleri Tablo 3'de, bulgu ve semptomların sıklık sırası ise Tablo 4'de verilmiştir.

Herhangi bir anatomik bölgede iki cm.'den büyük periferik lenfadenopatisi olan hastalar dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde biyopsi yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık % 60'ında intratorasik hastalık vardır. En çok anterosüperior mediastinum, paratrakeal ve trakeobronşial lenf nodu grupları tutulur. Mediastinal tutulma, nodüler sklerozan tiplerle birlikte olan adölesan hastalarda sıktır. HL'de, pulmoner tutuluş ve plevral effüzyon ender olarak saptanır.

Tablo 3: Çocuklarda görülen semptomlar ve prezentasyonları

Semptom	Prezentasyon
A semptomları:	‘B’ semptomlarının yokluğu
B semptomları (en az bir tanesi):	Son 6 ayda açıklanamayan >%10 kilo kaybı Açıklanamayan rekürren > 38 santigrat derece ateş Yoğun gece terlemeleri
X:	Bulky hastalık: en büyük çapı > 10 cm veya göğüs çapının >1/3 ünü kaplaması (AC grafide görülen)
S:	Dalak tutuluğu
E:	Bilinen nodal alana komşu veya bu alanın proksimalinde tek bir extranodal alan tutuluğu

Tablo 4: Çocuklarda görülen bulgu ve semptomların sıklık sırası

Semptom	Oran
Lenfadenopati	% 90
Mediastinel lenfadenopati	
Adolesan ve genç erişkinlerde	% 75
10 yaş altı çocuklarda	% 25
Splenomegali	% 25
B semptomları	% 20
Kilo kaybı	
Gece terlemeleri	
Ateş	
Kaşıntı	% 15
Pulmoner semptomlar	% 10
Öksürük	
Dispne	
Alkolle artan ağrı	% 5

Hodgkin Hastalığı tedavi edilmezse nodal ve extranodal çok çeşitli organ ve dokular tutulabilir.

HL'larda hastalığın yaygınlık derecesi yani evresi en önemli prognostik faktörlerin başında gelir. Diğer prognostik önemi olan faktörler şöyle bulunmuştur:

Yaş: <10 yaş olması iyi yöndedir.

Cinsiyet: kızlarda daha iyi sonuçlar bildirilmektedir.

B semptomlarının olmaması: iyi,

Bulky mediastinal hastalık varlığı kötü prognostik faktörlerdendir.

5 veya daha fazla nodal hastalık: kötü

Yaygın dalak tutulumu: kötü.

Lenfosit zengin > Noduler sklerozan > Mikst sellüler > Lenfosit fakir iyiden kötüye dağılım şeklindedir.

2.1.1.4 TANI

HL tanısında hastanın detaylı öyküsü ve ayrıntılı fizik bakı temel basamaklardır. Evreleme, fizik muayene ve görüntüleme tetkiklerinin kombinasyonu temeline dayanmaktadır (HL de evreleme Tablo 5'de verilmiştir). Evreleme ve hastalık durumunu değerlendirme tanı aşamasında, tedavinin erken dönemi ve bitiminde yapılır.

Diagnostik değerlendirmeye B semptomlarına dair ayrıntılı bir öykü, splenik hastalık ile organ disfonksiyonunun varlığı ve mevcut tüm adenopati boyut ve lokalizasyonunu saptayacak ayrıntılı fizik muayene ile başlamak oldukça önem arz etmektedir. Laboratuvar tetkikleri tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tümoral aktivitenin nonspesifik markerları olan ferritin ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz reaktanlarını içermelidir.

Extranodal hastalık veya metastaz varlığının, patolojik lenf nodu gruplarının saptanmasına yardımcı olması bakımından boyun, toraks, abdomen ve pelvis yönelik

Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkiki yapılmalıdır. Ek olarak posteroanterior ve lateral göğüs grafileri, mediastinal hastalığın saptanmasında yardımcı olabilir. Göğüs grafisi bulky mediastinal lenfadenopatinin kriterlerinin tanımlanmasında önemli olsa da, yeni teknolojilerle birlikte bu durum değişmektedir.

BT'ye ek olarak, nükleer görüntülemeler HL'nin evrelemesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde büyük öneme sahiptir. PET-BT, başlangıçta hastalığın tanısı konduktan sonra evreleme aşamasında fonksiyonel görüntüleme prosedürü olarak önerilmektedir. PET-BT tetkikine yönelik ayrıntılı bilgiler, ilgili kısımda anlatılacaktır. Kemik ağrısı veya kanda artmış alkalin fosfatase seviyeleri mevcut olan hastalarda Tc-99m ile yapılacak kemik sintigrafisi yarar sağlayabilir.

HL evrelemesinde başvuru alan cerrahi prosedürler, kemik iliği ve lenf nodu biyopsilerini içerir. B semptomu olan veya yüksek evre hastalığı olan (evre 3-4) hastalarda bilateral kemik iliği biyopsileri önerilmektedir.

Dikkatli ve ayrıntılı bir fizik bakı ile görüntüleme tetkikleri tamamlandıktan sonra, mümkün olan en az invazif prosedür ile mümkünse lenf nodu biyopsisi ile HL tanısı kesinleştirilmelidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, HL subtiplerinin tanınmasında kullanılacak immunofenotip belirleme için gerekli olan hücre sayısını sağlayamayabileceğinden, önerilmemektedir (9).

Tablo 5: Hodgkin Lenfoma- Modifiye Ann Arbor (Cotswold) Klasifikasyonu

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenf düğümü bölgesi veya tek bir extranodal organ tutulumu (IE)
II	Diafragmanın bir tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu, Extranodal organ ve 1 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu. (IIE)
III	Diafragmanın her iki tarafında lenf düğümü bölgesi tutulumu ve bunlara eşlik edebilen extranodal organ (IIIE) ya da dalak (IIIS) ya da her ikisinin tutulumu (IIISE)
IV	Bir ya da daha fazla uzak extranodal organın diffüz ve yaygın tutulumu

2.1.1.5 TEDAVİ

HL' da tedavinin temelini kemoterapi ve radyoterapi oluşturur. Cerrahi yalnızca biyopsi amacıyla kullanılmaktadır. Önceki yıllarda evreleme laparotomisi kullanılmaktayken, günümüzde terk edilmiştir. Çocukluk çağında tedavide kemoterapi ve radyoterapi beraber kullanılmakla birlikte ikincil yan etkilerden dolayı her iki yaklaşımda da doz azaltımları ve hatta özellikle erken evrelerde radyoterapiden kaçınma yoluna gidilmektedir. Amaç optimum tedavi dozunu yakalamaya çalışmaktır. HL hastalarında hastalığın nüksü durumunda ikincil kemoterapilerle % 50 oranında başarı sağlanır. Ototolog ilik nakli veya periferik kök hücre nakli de diğer seçenekler arasındadır. HL hastalığından tam kür sağlanan hastaların ileriki yıllardaki izleminde kardiyak, pulmoner, endokrinolojik sorunlarla karşılaşmış olup günümüzdeki tedavi yöntemleri bu ikincil etkileri en aza indirme felsefesi üzerine kurulmaktadır. HL hastalığından sonra ikincil tümör riski 10 yıl sonra % 5 civarındadır.

2.1.2 NON-HODGKİN LENFOMA

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL) malign lenfoma olgularının % 60' ını oluşturur. NHL'lar immün sistemin fonksiyonel olarak farklı hücre ve prekürsörlerinin malign transformasyonu ile oluşur. Bu nedenle NHL'lar morfolojik, immünolojik ve klinik prezentasyon bakımından heterojen bir gruptur. Histopatoloji, immünoloji, sitogenetik ve moleküler biyoloji alanında ilerlemeler NHL'nın biyolojisinin anlaşılmasını sağlamıştır. Klinik agresifliklerine göre düşük, orta ve yüksek grade tipleri vardır. Çocuklarda %90 high grade, yetişkinlerde ise çoğunlukla düşük veya orta gradeli NHL'lar görülür. Bu farklılığın immünolojik ve histolojik maturasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (10,11).

2.1.2.1 ETYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

NHL'lar farklı coğrafi bölgelerde farklı dağılım gösterirler. Endemik Burkitt Lenfoma Afrika'da sık görülürken, gelişmiş ülkelerde daha az oranda saptanmaktadır. 10 yaş altındaki çocuklarda NHL, HL'ya göre daha fazla görülürken, 15-19 yaş arasında HL insidansı NHL'den iki kat fazladır. NHL malign hastalıkların % 6-7 sini oluşturur. Tüm yaş grupları için erkek/kız oranı 2.5:1 iken 5-14 yaşlar arasında bu oran 3:1 dir. HL'de olduğu gibi

NHL’de de etyoloji üzerine net bilgiler olmamakla birlikte şu faktörlerin etyopatogeneze üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir:

- Edinsel veya konjenital immun yetmezlikler
- Organ ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası immün supresyon
- Viral enfeksiyonlar (EBV ve HIV)
- Radyasyon
- Kimyasal maddeler, petrol ürünleri, solventler, asbestozis, metal tozları
- Pestisid ve insektisid
- Fenitoin kullanımı
- Hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve apoptozisi etkileyen genetik sapmalar (10,11).

Non-Hodgkin lenfomaların sitomorfolojik, klinik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler özellikleri farklı olan heterojen bir grup olması sebebiyle değişik sınıflamalar tanımlanmıştır. Çocukluk çağı NHL ları en son kabul edilen REAL ve WHO sınıflamalarına göre 4 ana grupta tanımlanmaktadır (Tablo 6) (10,12).

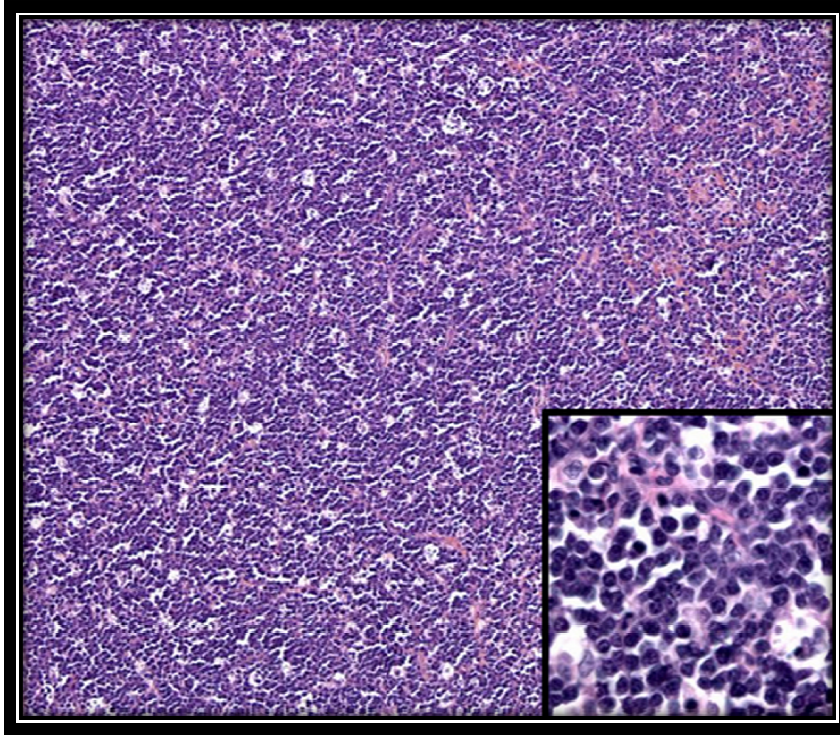
Tablo 6: Non Hodgkin Lenfoma sınıflandırması

Evre	Özellikler
1.	Matür B hücreli lenfoma a. Burkitt lenfoma/lösemi (BL) b. Burkitt benzeri lenfoma (BLL) c. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) d. Mediastinal büyük hücreli lenfoma (MBHL)
2.	Matür T ve NK hücreli tümörler a. Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) b. CD30 +, T ve Null hücre tipleri

1. Burkitt lenfoma ve Burkitt benzeri lenfoma

Çocukluk çağı lenfomalarının % 40'ını Burkitt Lenfoma (BL) ve varyantları (Burkitt Benzeri Lenfoma-BLL) oluşturur. Sporadik ve endemik olmak üzere 2 formu vardır. Sporadik form Avrupa, Kuzey Amerikada, endemik form Ekvatoryal Afrikada görülür. Endemik BL daha çok yüz kemiklerini (çene ve maksilla) tutar ve küçük çocuklarda görülür. Sporadik BL en sık gastrointestinal sistem olmak üzere özellikle ileoçekal bölgeyi tutar. Burkitt lenfoma, küçük yuvarlak hücreli diffüz B hücreli tümördür. Klasik yıldızlı gök manzarası görünümü BL için tipiktir (10) (Bkz:Şekil2).

Prognostik faktörler olarak tümör büyüklüğü, evresi, Laktat Dehidrogenaz enzim (LDH) düzeyi, kemik ve SSS tutulumu sayılabilir. Kemoterapi tedavisine yanıt bir diğer önemli prognostik faktördür (13).



Şekil 2: Burkitt Lenfomada ‘‘Yıldızlı Gök Manzarası’’ Görünümü

2. Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma'lar (DBBHL) median 60 yaş (14-98) civarında görülürler (114). De novo olarak ortaya çıkabileceği gibi indolent lenfomalardan da histolojik olarak transforme olabilir. Hastalık tipik olarak sistemik semptomlarla ilişkili, hızlı büyüyen nodal veya ektranodal kitle şeklinde ortaya çıkar. Yaklaşık % 50-60 hasta ileri evrede başvurur. DBBHL, kombinasyon kemoterapisi ile kür sağlanabilecek ancak tedavisiz bırakılırsa 1 yıldan az yaşam süresine sahip agresif bir hastalıktır (115).

2.1.2.2 KLİNİK BULGULAR

Çocuklarda görülen NHL'da bulgular; primer tümörün lokalizasyonuna, hastalığın histopatolojik alt grubuna ve yaygınlığına bağlıdır. Bu yaş grubunda tipik olarak ektranodal olup, hızla ve kan yoluyla yayılır. Tanı anında hastalık çocukların üçte ikisinde ve adölesan yaş grubunda çoğunlukla metastatiktir. Merkezi sinir sisteminde NHL, ya lösemik menenjit ya da kranial sinir felçleri olarak görülür. Periferik kan bulguları arasında pansitopeni olması kemik iliği tutulumunu düşündürmeli, bu durumda kemik iliği aspirasyon incelemesi yapılmalıdır. NHL'nın prezentasyon şekilleri Tablo 7'de verilmiştir. Birincil yerleşim yeri olarak oranlar şu şekildedir:

Batın: % 30

Baş-boyun: % 30

Mediastinal, torasik, hiler: % 25.

Daha az sıklıkla tutulum gösteren alanlar ise cilt-ciltaltı, göz, tiroid, kemik, böbrek, epidural bölge, meme ve gonadlardır.

Tablo 7: NHL prezentasyon şekilleri

Özellik	Belirti ve semptom	Bulgu
Meningoensefalit	Baş ağrısı Kranial sinir felci Bilinç değişikliği	Genellikle MSS tutulumu
Waldeyer halka tutulumu	Tonsilla hipertrofisi	Burkitt
Çene lezyonu	Şişlik Ağrı	Endemik burkitt
Sistemik özellikler	Ateş Kilo kaybı Gece terlemesi İştahsızlık Kırıklık	Anaplastik büyük hücreli
Mediastinal kitle	Persistan öksürük Disfaji Dispne Göğüs ağrısı	Genellikle T hücreli lenfoblastik lenfoma
Vena kava superior sendromu	Üst extremitelerde ödem Boyun venlerinde dolgunluk Solunum seslerinde azalma Dispne stridor İnterkostal çekilmeler Perikardiyal efüzyon	Genellikle T hücreli lenfoblastik lenfoma
Akut batın	Batın distansiyonu, asit Ağrı Hassasiyet Bulantı,kusma GİS kanaması İntussepsiyon	Burkitt Abdominal lenfoma
Kemik ağrısı	Lokal ağrı, şişlik	Burkitt Anaplastik büyük hücreli lenfoblastik lenfoma
Deri tutulumu	Ağrılı lezyon	Anaplastik büyük hücreli
Testis tutulumu	Ağrı, şişlik	Lenfoblastik lenfoma Anaplastik büyük hücreli
Pansitopeni	Enfeksiyon Yorgunluk Kanama	Kemik iliğine metastatik Burkitt veya Lenfoblastik lenfoma

2.1.2.3 TANI

Çocukluk çağı NHL’da tanı için gerekli tetkikler Tablo 8’de verilmiştir. Önerilen laboratuvar ve radyolojik testler tam kan sayımı, elektrolitler, kan ürik asit, kalsiyum, fosfor ve kreatinin düzeyleri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi, serebrospinal sıvı sitolojik örnekleme, hücre sayımı ve protein düzeyleri için lomber ponksiyon, PA AC grafisi, göğüs ve adominopelvik BT’dir. Tanı sonrası evreleme aşamasında ve metabolik tümör yanıtı değerlendirmede PET taramaları da yapılmalıdır. Tümör dokusu (biyopsi, kemik iliği, serebrospinal sıvı, plevral parasentez sıvısı) immunfenotip belirleme amacıyla flow sitometri ile test edilmelidir.

Tablo 8: NHL tanısında uygulanacak tetkikler

Evre	Özellikler
1.	Anamnez, Fizik bakı
2.	Tam kansayımı
3.	Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri
4.	Serum LDH düzeyi
5.	PA Akciğer grafisi
6.	Kemik iliği aspirasyonu, gerekirse biyopsi
7.	Lomber ponksiyon
8.	Efüzyon varsa sitolojik tetkik
9.	USG, BT, PET-BT

Tanı sonrası sıra tedavi seçeneklerinin ve prognozun belirleyicilerinden en önemlisi olan evreyi tespit etmededir. Evreleme sistemi Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Çocuklu çağı NHL St. Jude (Murphy) Evreleme sistemi

Evre	Tanımlama
I	Tek bir anatomik bölgede veya extranodal hastalık (abdomen ve torakal yerleşimliler hariç)
II	Torakal hastalık hariç olmak üzere: a. Extranodal yerleşimli tek tümör ve bölgesel lenf nodu tutulumu b. Diafragmanın aynı tarafında iki veya daha çok nodal tutulum c. Diafragmanın aynı tarafından iki extranodal tümör (bölgesel lenf nodları tutulmuş olabilir) d. Primer rezeke edilen gastrointestinal tümörler Mezenterik lenf nodları pozitif olabilir,olmayabilir e. Tam çıkarılan abdominal hastalık
III	a. Diafragmanın her iki tarafında iki extranodal tümör veya iki ya da daha çok nodal alan tutulumu b. Bütün primer mediastinal , timik, plevral NHL’ ler c. Tam rezeke edilmeyen bütün yaygın abdominal tümörler d. Tüm paraspinal veya epidural tümörler
IV	Yukarıdaki evrelerden herhangi biri ile beraber merkezi sinir sistemi veya kemik iliği tutulumu (> % 25)

2.1.2.4 TEDAVİ

NHL’da temel tedavi yaklaşımı kemoterapidir. NHL’lar kemoterapiye hassas tümörlerdir. İkilenme zamanları hızlı olduğu için KT’ye yanıtları da genellikle iyidir. KT rejimlerinin temeli genellikle lenfomanın immünofenotipine (B veya T) göreir.

Lenfoblastik lenfomalar genellikle benzer lösemi protokolleri ile tedavi edilirler. İndüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavi dönemleri ile yaklaşık 2-3 yıllık bir tedavi süresini içerir.

Küçük çentiksiz, B hücreli lenfomalarda tedavi süresi kısadır. 2-6 kür tedavi bloklarından oluşan tedavi şemaları vardır. Tedavi yaklaşık 6 ay kadar sürer. İdame tedavisi yoktur.

Büyük hücreli lenfomalarda çeşitli tedavi yaklaşımları olup, genellikle B hücreli lenfoma protokolleri kullanılır.

NHL' larda cerrahi, tanı aşamasında biyopsi amaçlı ve evreleme için kullanılır. Batın kaynaklı genellikle B hücreli Burkitt lenfomalar, çocukluk çağında kitle etkisine sekonder bağırsak obstrüksiyonu, volvulus gibi nedenlerden dolayı akut batın tablosuyla başvurabilirler. Bu olgularda geniş cerrahi girişime izin verilebilir.

Radyoterapi NHL tedavi protokollerinde acil durumlar haricinde rutinde yer almaz. Süperior vena kava basısı veya MSS tutulumu (kranial sinir paralizisine yol açan) olan olgularda RT yapılabilir.

NHL' larda SSS profilaksisi intratekal tedavilerle yapılır. Otolog kök hücre nakli kısmi yanıt alınan B hücreli lenfomalarda denenebilir. Nüks T hücreli lenfomalarda allojenik transplantasyon düşünülebilir. CD20 pozitif lenfomalarda anti-CD20 monoklonal antikor tedavileri, tedavinin bir parçasını oluşturmaktadır.

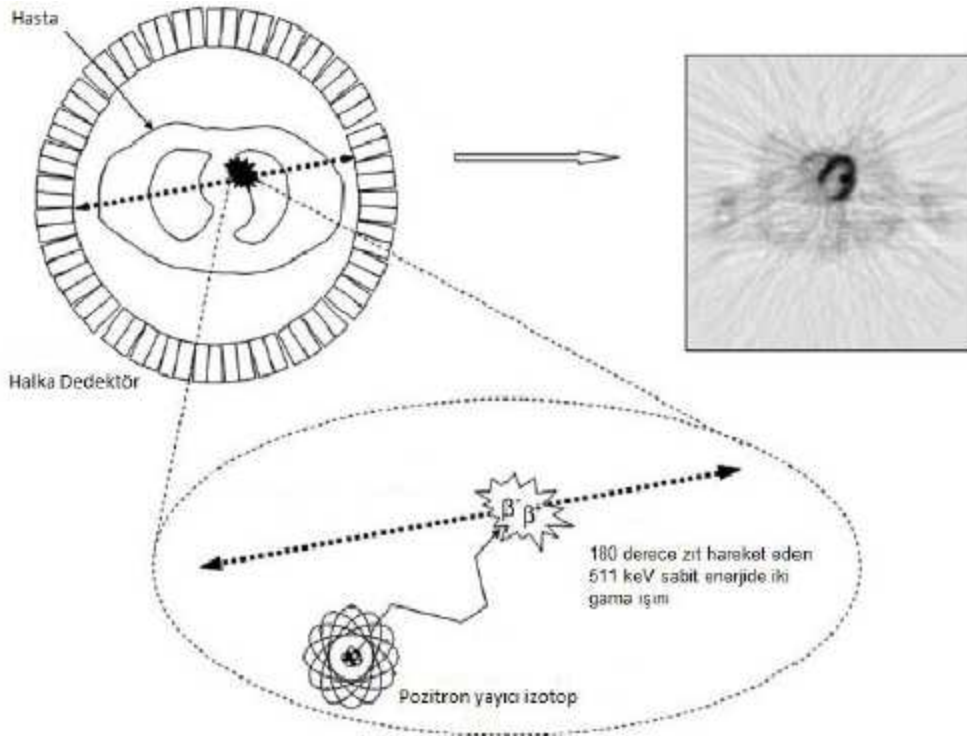
NHL' larda tedavi öncesi veya tedavi başladıktan sonra acil metabolik komplikasyonlar açısından çok dikkatli olmak gerekir. Tümör lizis sendromu bu durumların başında yer alır. Tümör hücrelerinin kemoterapiyle hızlı yıkımına bağlı olarak ürik asit, fosfat ve potasyum gibi metabolitler, böbreklerden atılım kapasitesini aşarak hücre dışı sıvıda birikirler. Tedavide hastanın hidrasyonu, allopürinol, rekombinant ürat oksidaz ve gerekirse diyaliz kullanılır.

2.2 PET-BT' YE GİRİŞ

2.2.1 Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden oluşan anihilasyon fotonlarının üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir yöntemdir. Pozitron yayarak bozunan radyonüklidler genellikle düşük atom numaralı ve çok kısa yarı ömürlü elementlerdir. Doğada bulunmayan ve sadece yapay olarak üretilen bu radyonüklidler,

çekirdeklerindeki proton fazlalığı nedeniyle 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. Protondan zengin kararsız izotopların bozunması sonucu oluşurlar ve süreç, çekirdekte bir protonun nötrona dönüşmesini de kapsar. Bu dönüşüm sırasında pozitronlar (β^+ parçacıkları) çekirdekten belli bir enerji seviyesi aralığında yayılırlar. Pozitron, ortamda (tıbbi görüntülemede hastanın vücudunda) enerjisine bağlı olarak yok olmadan önce madde içinde kısa bir mesafe kateder. F-18 için bu mesafe ortalama 0,3 mm'dir. Karşılaştığı başka bir atomun elektronu ile çarpışarak enerjiye dönüşür ve birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları oluşturur (Bkz: Şekil 3). Oluşan foton çiftleri hastanın içinden geçebileceği halka şeklindeki detektör içine yerleştirilmiş kristaller tarafından tespit edilir. Çok kısa zaman aralıkları ile eş zamanlı dedeksiyonları 'koinsidans dedeksiyon' olarak adlandırılır. PET detektör halkasına zıt yönde ve aynı anda (birkaç nanosaniye farkla) ulaşmayan foton çiftleri PET tarayıcısı tarafından algılanmaz. Bu olaya ayırım (discrimination) denir ve gerçek koinsidans olayların lokalizasyonunun doğrulanmasını kolaylaştırır (14). Dedektörde bulunan kristallere ulaşan fotonlar sayesinde sintilasyon oluşur. Kristaller, durdurma güçlerine, parlaklıklarına, yayılan ışığın dalga boyuna ve ışığın oluşma zamanına göre değerlendirilir ve bu özelliklerine göre görüntü kalitesi ve görüntüleme süresi değişir (15).



Şekil 3: PET görüntülerinin oluşumu

PET görüntülemesinde, sintilasyon kristali 511 keV'lik fotonları durdurabilecek yoğunlukta bir madde olmalıdır. Bu nedenle yoğun, inorganik, katı sintilatörler seçilmelidir. Günümüzde kullanılan PET tarayıcılarında Bizmut germanat (BGO), Gadolinium oksitortosilikat (GSO) ve Lutesyum oksitortosilikat (LSO) kristalleri kullanılmaktadır (16). PET dedektörleri tasarımları bakımından tam bir halka şeklinde dizilmiş (ring) ve kristal paketleri ile daha az sayıda kristal bulunduran kısmi halka (partial ring) dedektörler olarak ayrılabilir. Tam halka şeklindeki dedektörlerin rezolüsyonu kısmi halka şeklindeki dedektörlere göre daha yüksektir. 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 görüntülemesinde hastadan gelen radyoaktif fotonların algılanmasıyla görüntü oluşturulması işlemine 'emisyon görüntüleme' adı verilir (17). 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 görüntülemesinde fotonların değişik doku katmanlarından geçerken kaybettiği enerjileri hesaplamak ve düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır (18). Bu işleme "attenüasyon düzeltmesi" adı verilir (19). Yeni nesil PET tarayıcılarda ise PET dedektörünün önüne BT dedektörü yerleştirilerek geliştirilen entegre (hibrid) PET-BT sistemlerinde X-ışını kullanımı sayesinde radyonüklid transmisyona gerek kalmamıştır. Her ne kadar radyasyon maruziyetini arttırsa da bu yöntem ile çok daha kısa sürede ve çok düşük gürültü düzeyi ile attenüasyon düzeltmesi yapılabilmektedir (20). PET görüntüleme, BT, MR ve US gibi morfolojik görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak, anatomik değişikliklerden çok, çeşitli radyofarmasötikler aracılığıyla dokudaki biyokimyasal ve fonksiyonel değişimleri ortaya koymayı amaçlar. Günümüzde glikoz metabolizmasını izlemeye yönelik olarak geliştirilmiş olan F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) molekülü rutin klinik PET çalışmalarının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır.

2.2.2. Kanser Hücrelerinde Glukoz ve F18-FDG Metabolizması

Kanser hücrelerinde artmış glukoz metabolizması yaklaşık 80 yıldır bilinmektedir (21). Ancak artmış glukoz metabolizması kansere özgül değildir. Son 15 yılda kanserdeki glukoz metabolizması ile ilişkili moleküler mekanizmaların anlaşılması mümkün olmuştur.

Glukoz taşıyıcıları olan GLUT-1 ve bazen de GLUT-3 ekspresyonuna çoğu kanserde rastlanmaktadır (22-24). Bunlar F18-FDG'yi dışarıdan içeriye taşıyan moleküler yapılardır. Hekzokinaz-2 gibi bazı hekzokinaz sistemleri de kanser hücrelerinde fazla eksprese olmaktadır (25). Bunlar glukozun taşınması ve fosforilasyonu için önemli proteinlerdir. Kanser hücrelerinde glukoz metabolizmasındaki artış pek çok nedene bağlı olabilir. Hücrelerin onkojenik transformasyonu (myc ve ras ile yapılan transformasyon) malign fenotipe dönüşümün bir parçası olarak glukoz metabolizmasını arttırmaktadır (26-27). Malign transformasyon sonrası, hücresel DNA'daki birkaç anahtar mutasyona bağlı olarak, kanser hücreleri büyümeye başlamaktadır. Başlangıçta hücreler iyi vaskülarize olurken, ilerleyen zamanlarda hücrelerin büyümeleri vasküler büyümeden daha hızlı olmakta ve hücreler enerji ihtiyaçlarını oksidatif metabolizma ile sağlayamadıklarından hipoksi gelişmektedir (28). Bu hipoksik bölgedeki tümör büyümesi, oksijen ihtiyacı göstermeyen glikolitik metabolizma ile sağlanmaktadır. İn vitro pek çok çalışmada, hipoksik hücrelerde artmış F18-FDG tutulumu gösterilmiştir (29). Kanserli hücrelerin büyümesi, hücrelere temin edilen kan miktarına kıyasla daha fazla olduğu için, HIF-1 alfa ve HIF-2 alfa gibi hipoksi ile indüklenen faktörlerin aktivasyonu ile hipoksiye adaptif bir mekanizma geliştirilmektedir (30-34). Bu proteinler hipoksik koşullarda daha aktiftirler (HIF-1 alfa hipoksik koşullarda parçalanmaz) ve bu proteinler hekzokinaz-2 de dahil olmak üzere pek çok anahtar glikolitik enzim seviyesinde artışa neden olmaktadır. Glikolizdeki diğer bir kilit enzim, piruvat dehidrogenaz kinaz-1 (PDK-1) enzimidir. Bu enzim piruvat dehidrogenazı inaktive ederek, piruvatın asetil-Co A'ya dönüşümünü engellemektedir. Asetil-Co A, krebs siklusuna girer ve oksidatif metabolizma gerçekleşir. PDK-1 piruvatın mitokondriye girmesini engeller. PDK-1 seviyeleri yüksek olunca oksidatif glikoliz tercih edilmez (35).

Vasküler endotel büyüme faktörü artışı da hipoksi varlığında gözlenir, bu yolla damar ve tümör büyümesi artar. Hipoksik koşullar altında glukoz metabolizması hücreye sağ kalım avantajı sağlamaktadır. Genel olarak pek çok kanser tipinde hem in vivo, hem de in vitro çalışmalarda F18-FDG tutulumu ile tümördeki canlı hücre miktarının orantılı olduğu bulunmuştur (22, 33,36,38,39).

2.2.3. F18-FDG Tutulumunda Genel Prensipler ve Normal Vücut Dağılımı

Malign hücrelerde hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT-1 ve GLUT-3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (hekzokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı sonucu F18-FDG glukoz kullanan hücrelerin içine taşınır, hekzokinaz tarafından fosforile edilir, hücre içinde F18-FDG-6-fosfat olarak kalır, daha fazla metabolize edilemez ve hücrede birikerek PET sistemleri tarafından görüntülenir.

Serebral korteks yüksek oranda glukoz kullanımı nedeni ile genellikle çok yoğun F18-FDG tutulumuna neden olur. Tokluk durumunda sağlam myokartta yoğun F18-FDG tutulumu gözlenir. Hızlı kasılan iskelet kasları ile ekstraoküler kaslar yüksek F18-FDG tutulumu göstermekte olup, F18-FDG tutulumundan önce veya hemen sonra insülin verilmesi durumunda da, kaslarda diffüz artmış F18-FDG tutulumu izlenir (40).

Waldeyer halkasındaki lenfatik dokuda düşükten orta düzeye kadar ve ayrıca genç hastalarda timusta da zemin aktivitesinin üstünde F18-FDG tutuluşu mevcuttur. Gastrointestinal sistemde, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzey ve paternde F18-FDG tutulumu izlenir. Hafif düzeyde heterojen artmış karaciğer aktivitesi F18-FDG PET görüntülemeye sıklıkla izlenen bir bulgudur. Daha çok genç hastalar, kadınlar ile ince yapılı kişilerde ve soğuk kış aylarında artmış sempatik aktiviteye cevap olarak kahverengi yağ dokusunda artmış F18-FDG tutuluşu gözlenmektedir. F18-FDG idrarla atıldığından, intrarenal toplayıcı sistemde, üreterlerde ve mesanede yoğun F18-FDG tutuluşu izlenmektedir. Premenapozal bir kadında ovulatuvar ve menstrüel fazlarda endometriumda, orta yaş erkeklerde de testislerde orta düzeyde F18-FDG tutulumu saptanmaktadır.

Kemik iliğinde, karaciğere benzer yoğunlukta, orta derecede F18-FDG tutulumu görülmekte olup, çocuklardaki kemik iliği tutulumu, erişkinlerden fazladır. Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi, granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış F18-FDG akümüülasyonu izlenebilir.

2.2.4 F18-FDG'nin Sınırlılıkları

F18-FDG tutulumunun plazma glukoz düzeyinden etkilendiği, yüksek glukoz düzeylerinde tümör dokusundaki F18-FDG tutulumunun azaldığı gösterilmektedir (41). F18-

FDG tutulumunun glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 200 mg/dl altında glukoz değeri gereklidir.

F18-FDG kanser spesifik bir ajan olmayıp sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral apse gibi pek çok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. F18-FDG tutulumu enflamasyona bağlı artabileceği gibi, tümörün tedaviye (RT) erken dönemde fazla glukoz kullanımı ile verdiği yanıt sonucu da artış gösterebilir (42). Yalancı negatif F18-FDG PET, çoğu zaman primer tümörün çok küçük olmasından ya da primer tümörün rezeksiyon sırasında çıkarılmasından, tümörün düşük metabolik aktiviteye (nekrotik veya kistik tümörler vb.) veya tümörün daha düşük sayıda hücreye (bronkoalveoler karsinom, müsinöz karsinom, prostat kanseri, karsinoid tümör, lobuler meme karsinomu ve renal kanserler vb.) sahip olmasından kaynaklanmaktadır (43-56).

2.2.5 FDG PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Görüntülerin değerlendirilmesinde, fizyolojik tutulum alanları dışında kalan, zemin aktivitesine veya karaciğere oranla artmış FDG tutulumları ve bu alanların lokalizasyonları belirlenmeye çalışılır. PET teknolojisinde birim doku başına gerçekleşen radyofarmasötik tutulumuna, “Standardized Uptake Value” (SUV) hesaplanarak sayısal bir değer verilebilir. Belirlenen odakların maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak maksimum standardize edilmiş uptake oranı adı verilen semikantitatif bir değer elde edilir (17).

$$SUV = \frac{\text{Doku aktivitesi (mCi/ml)} \times \text{vücut ağırlığı (g)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi)}}$$

Vücut ağırlığı yerine ‘yağsız vücut kitlesi’ veya vücut yüzey alanı kullanılabilir. Bu yöntemle obez hastalarda daha doğru sonuçlar elde edilir (57).

$$SUV = \frac{\text{Doku aktivitesi (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi) / vücut yüzey alanı veya yağsız vücut kitlesi}}$$

SUV’u etkileyen birçok faktör vardır. Yağ hücrelerinde düşük glukoz metabolizması olması nedeniyle, zayıf hastalarda iskelet kasları ile malign doku FDG için yarışırken, obez

hastalarda vücut ağırlığının önemli bir kısmını oluşturan yağ dokusu yarışa katılmaz ve lezyon SUV değeri daha yüksek bulunur (58). Ölçüm zamanı da SUV’u etkiler. Uygulamadan sonraki ilk 2 saatte çoğu lezyonda FDG tutulumu hızlıca artar, 2 saatten sonra artış hızı azalır. Erken çekim düşük SUV sonuçlarına, geç çekim ise daha yüksek değerler bulunmasına neden olur (57). Hastanın kan glukoz düzeyi, FDG’nin heksokinaz tarafından fosforile edilmek için glukoz ile yarışmasından dolayı önemlidir. Glukoz düzeyinin yüksek olması durumunda SUV düşük çıkacaktır. FDG’nin klirensi hücredeki heksokinaz/glukoz-6-fosfataz oranına bağlıdır. Normal ve enflamatuvar dokular göreceli olarak daha fazla glukoz-6-fosfataza sahiptir ve çoğu malign hücreden daha hızlı klirens gösterir. Malign dokular ise zamanla FDG biriktirmeye devam edecektir (58). Dual faz adı verilen, erken ve geç çekimlerden oluşan protokolün mekanizması da buna dayanır. Lezyonun boyutu ‘parsiyel volüm etkisi’ne yol açarak küçük lezyonlarda daha düşük SUV hesaplanmasına neden olur. Genel olarak 3 cm’den küçük her lezyonda parsiyel volüm etkisi olur. SUV ölçümünü etkileyebilecek diğer parametreler ise, geri plan aktivitesi, FDG ekstravazasyonu, rekonstrüksiyon parametreleri, atenüasyon düzeltilmesi, nefes alıp verme ve obez hastalarda BT ve PET’in farklı görüş alanları olmasıyla trunkasyon artefaktı olarak sıralabilir (57,59).

2.3 LENFOMALARDA FDG PET ve FDG PET-BT KULLANIMI

Bilgisayarlı tomografi (BT) lenfoma evreleme ve takibinde rutin olarak kullanılan bir yöntemdir ancak benign ile malign lezyon ayırımı yapamaması, küçük nodal hastalığı saptamadaki yetersizliği, mikroskopik hastalığı gösterememesi yetersiz kaldığı noktalar. On milimetreden küçük lenf nodları genelde benign özellikte olmalarına rağmen malign hücreleri içerebilmektedir. Genel kanı; torakal ve abdominal bölgede kısa aksı 10 mm’den büyük, boyun, aksilla, inguinal bölgede ise 15 mm’den büyük lenf nodlarının anormal kabul edilmesidir. Ancak pediatrik yaş gurubunda özellikle mediastinal ve mezenterik lenf nodlarında normal üst sınır kimi ekoller tarafından daha aşağıya çekilme eğilimindedir. Literatürde pediatrik yaş grubu için mediastinel lenf nodlarında normal kısa aks üst sınırını 7 mm (60), mezenterik lenf nodlarında ise 8 mm (61) olarak kabul eden çalışmalar mevcuttur.

Fonksiyonel görüntüleme olarak, geçmişte kullanılan Galyum-67 sintigrafisinin yerini günümüzde F18-fluorodeoksiglukoz’un kullanıldığı pozitron emisyon tomografisi (FDG PET) almıştır (116).

Evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme, takip, prognozu belirleme ile ilgili FDG PET kullanımına ilişkin birçok çalışma mevcuttur. BT gibi konvansiyonel yöntemlerle net değerlendirilemeyen nodal ve ektranodal lezyonlar sıklıkla FDG PET ile saptanmaktadır (62). FDG PET incelemesi son yıllarda sıklıkla düşük doz, kontrastsız bilgisayarlı tomografi cihazları ile kombine edilmiştir. (FDG PET-BT) Bu sayede, anatominin daha iyi görüntülenmesi sağlanmakta olup birçok çalışmada FDG PET ve FDG PET-BT'nin BT'ye göre üstünlüğü gösterilmiştir (63).

2.3.1.Tanı Alt Tipleri ve FDG PET Tutulumu

Lenfomalarda, FDG PET incelemesinde alt tiplere göre değişiklikler görülmekle beraber FDG tutulumu görülmektedir. Elström ve arkadaşları tarafından yapılan 172 lenfomalı hastanın olduğu bir çalışmada, DBBHL'de % 100, foliküler lenfomada % 98, Hodgkin lenfomada % 8, mantle lenfomada % 100, anaplastik lenfomada % 100 oranlarında FDG PET tutulumu saptanmıştır (64). Bazı lenfoma tiplerinde FDG tutulumu Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Bazı lenfoma tiplerinde FDG duyarlılığı ve tutulum düzeyi

Histoloji	Duyarlılık (%)	Tutulum düzeyi
Hodgkin lenfoma	% 100	Klasik Hodgkin lenfoma Yüksek NLP Hodgkin lenfoma Orta
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	% 100	Orta-Yüksek
Mantle hücreli lenfoma	% 100	Düşük-Orta-Yüksek
Foliküler lenfoma	% 98	Düşük-orta
Marjinal zon lenfoma	% 67	Düşük-Orta-Yüksek
Periferik T hücreli lenfoma	% 40	Düşük-Orta-Yüksek
C. ACAR. Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı, 2012.		Dr. M.C. Ar, Türk Hematoloji Derneği, HematoLog 2013: 3-2

FDG PET görüntülemesinde, tutulumun değerlendirilmesinde kullanılan SUV için belirgin bir sınır değeri olmamakla beraber mediastinal kan havuzu veya karaciğer-dalak tutulumundan düşük veya eşit tutulumun olması genellikle negatif sonuç olarak yorumlanmaktadır. Lenfomalarda SUV değeri hücre proliferasyon oranı ile uyumludur (65). Lapela ve ark.'nın (66) 22 Nonhodgkin lenfoma hastası ile yaptıkları bir çalışmada SUV aralıkları; tüm hastalarda 3,5 ile 31 (median 8,5), yavaş seyirli HDL'de 4 ile 10, agresif HDL'de 3 ile 25, çok agresif HDL'de 12 ile 31 arasında saptanmıştır. Hodgkin lenfomada için Hutchings ve ark. (67) tarafından yapılan farklı alt tiplerin FDG PET tutulumunun lezyon bazındaki metabolik aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise median SUVmax değerleri; NLP lenfomada (n: 12) 8,3 g/ml, NS lenfomada (n: 147) 11,2 g/ml, MC lenfomada (n: 36) 14,6 g/ml, sınıflandırılmayan klasik lenfomada (n: 13) 13,1 g/ml saptanmıştır.

2.3.2. Evrelemede FDG PET ve FDG PET-BT

Uzun yıllardır BT incelemeleri evrelemede kullanılmakta olup teknolojik gelişmeler ve kontrast kullanımı ile cihazların etkinliği artmıştır (68).

FDG-PET ile BT kombinasyonu ile ilgili Allen ve ark.'nın (69) yaptığı 73 hastalık bir çalışmada ilk evreleme veya yeniden evrelemede FDG-PET/BT'nin FDG-PET'e göre üstünlüğü gösterilmiştir. Hem FDG PET-BT, hem de kontrastlı BT'nin beraber kullanımı net olmamakla beraber sadece FDG PET-BT'nin yeterli olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (70, 71). Evrelemede FDG PET ve FDG PET-BT gibi fonksiyonel incelemelerin sonuca katkısı net olarak gösterilemese de, bu incelemelerin evrelemede yaptığı değişimler tedavi seçeneklerini değiştirebilmektedir. Birçok çalışmada, FDG PET ile DBHL veya HL'da daha çok evre I ve II hastalarda belirgin olmak üzere ortalama % 20 oranında evre yükselmesi, % 10 oranında evre düşmesi, %15'den az oranda tedavi değişikliği olabileceği ifade edilmiştir. Partridge ve ark.(72), 44 Hodgkin lenfoma hastasında FDG PET-BT ile % 40 hastada evrenin yükseldiğini ve % 25 hastada tedavinin değiştiğini göstermişlerdir. Intergruppo Italiano Linfomi tarafından yürütülen 186 hastalık büyük bir prospektif çalışmada FDG PET ve konvansiyonel kontrastlı BT karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada BT ile 910 alanda tutulum saptanırken, FDG PET ile 1090 alanda tutulum saptanmıştır. Doğrulama amaçlı biyopsinin yapılmadığı bu çalışmada, BT ve FDG PET %84 oranında birbirine uyumlu evre, % 1 oranda FDG PET ile düşük evre, % 14 oranda FDG PET ile yüksek evre saptanmış ve 11 hastanın

tedavi planı FDG PET doğrultusunda değiştirilmiştir. Erken evre hastalarda ise % 8 oranında evre FDG PET ile artmıştır (73).

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, FDG-PET incelemesinin kemik iliği tutulumunu değerlendirmede faydalı olduğu ancak biyopsinin yerini alacak kadar etkin olmadığı saptanmıştır (74). Bu sebeple, kemik iliği biyopsisi evrelemede standart bir uygulama olarak kullanılmaya devam etmektedir.

2.3.3. Ara Değerlendirmede (İnterim) FDG PET ve FDG PET-BT

Yeni ve daha agresif tedavi protokollerine rağmen, tedavi sonrası nüks etmiş lenfomanın tedavisindeki zorluklar devam etmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak, kötü prognostik özelliğe sahip hastaların ilk sıra tedavisinde yoğun rejimlerden fayda görebileceği benzer şekilde iyi prognostik gruptaki hastaların gereksiz toksik tedavilerden korunmuş olacağı fikri doğmuştur. Bu sebeple prognozu belirleyecek güvenilir belirteçlere ihtiyaç vardır.

2.3.3 1. Nonhodgkin Lenfomanın Ara Değerlendirmesinde FDG PET FDG PET-BT

Mikhaeel ve ark.'nın (76) yaptığı çalışmada 121 agresif HDL hastasında 5 yıllık hastalıksız sağ kalım, ara değerlendirme FDG PET negatif grupta % 88,8, pozitif grupta % 16,2, minimal tutulum olan grupta % 59,3 saptanmıştır. Bu çalışmada tedavi sonunda yapılan FDG PET'in minimal tutulumlu hastalar dışında ek katkısı sağlamadığı ifade edilmiştir.

Dupuis ve ark.'nın, 103 DBBHL olgusunun 4 siklus tedavi sonrasında FDG PET ile ara değerlendirildiği bir çalışmada, 5 yıllık sağ kalım FDG PET pozitif grupta % 36, negatif grupta % 80 saptanmıştır (62). Ancak 97 DBBHL olgusu ile yapılan benzer bir çalışmada ara değerlendirme FDG PET pozitif ve negatif grup arasında hastalıksız sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (77).

Ayrıca, FDG PET’de tedavi öncesi ve ara değerlendirme SUVmax farkının DBBHL’nin prognozunda önemli olduğu ifade edilmiştir (78).

2.3.3.2. Hodgkin Lenfomanın Ara Değerlendirmesinde FDG PET ve FDG PET-BT

Hodgkin lenfomada ara değerlendirme FDG-PET incelemesinin Zinzani ve ark. (79) tarafından değerlendirdiği bir çalışmada; 304 hastaya tanıda, 2 kür ABVD sonrasında ve tedavi sonunda FDG PET incelemesi yapılmıştır. Ara değerlendirmede pozitiflik saptanan 53 hastanın 13’ünde (% 24,5), negatif ara değerlendirmeye sahip 251 hastanın 231’inde (% 92) devam eden remisyon görülmüş ve 9 yıllık progresyonsuz (% 27,3 ve % 91,7) ve toplam sağ kalım (% 62,5 ve % 98,2) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastalar 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 (79).

İleri evre Hodgkin hastalığında ara değerlendirme FDG PET ile ilgili Gallamini ve ark.’nın (80) 260 hasta ile yaptığı prospektif bir diğer çalışmada ise progresyonsuz sağ kalım 2 kür sonrası yapılan FDG-PET’de pozitifliği olan grupta %12,8, negatif olan grupta ise %95 ($p<0,0001$) saptanmıştır.

Terasawa ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde ise 360 ileri evre klasik Hodgkin hastasında FDG PET ile ara değerlendirmenin duyarlılığı % 81 ve özgüllüğü % 97 saptanmıştır (81).

ABVD tedavisi alan 96 erken evre klasik Hodgkin hastasında ara değerlendirme ve tedavi sonu FDG PET’in etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; 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 [Hastaliksız sağ kalım %54, %94 ($p< 0,0001$), toplam sağ kalım (%84, %100) ($p< 0,0001$)] (82).

Yine Hodgkin lenfomada, Hutchings ve ark.’ın (83) 77 hastalık çalışmasında, 2 yıllık hastaliksız sağ kalım ara değerlendirmede FDG-PET pozitif grupta % 0, negatif grupta % 96

saptanmakla beraber, 4 siklus 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 (84), 108 kötü prognostik özellikteki ileri evre Hodgkin lenfoma hastası ile yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

2.3.3.3. Ara Değerlendirmede Zamanlama

Klinik pratikte, genellikle tedavi sonunda değerlendirme amaçlı görüntüleme yapılmaktadır. Ara değerlendirmede elde olunan FDG PET-BT'nin en az tedavi sonu FDG PET-BT kadar önemli olduğu birçok yazar tarafından ifade edilmekte ve interim görüntüleme ile prognoz ve riske göre tedavi belirlemenin önemini vurgulayan birçok çalışma bildirilmektedir. Ancak ara değerlendirmenin uygun zamanı net olarak bilinmemektedir.

HL ve DBBHL gibi agresif HDL'de IPS, IPI skorlamalarından bağımsız olarak 2 siklus tedavi sonrasında FDG PET incelemesinin prognozu belirlemekte etkin olduğu gösterilmiştir (85).

Benzer şekilde, Römer ve ark.'da (86) NHL hastalarında 2 siklus tedavi sonrası FDG PET incelemesinin hastalığın yanıt ve takibi için daha uygun olduğunu ifade etmişlerdir.

Kostakoğlu ve ark.'ın (87) çalışmasında ise 1 siklus tedavi sonrasında FDG PET ile değerlendirmenin pozitif prognostik değeri % 87 saptanmıştır. Ancak, hasta sayısının azlığı nedeni ile bu çalışma yeterli kanıta ulaşmamıştır.

Bütün bu verilere rağmen, yapılan çalışmalarda, ara değerlendirmede FDG-PET pozitifliği saptanan ancak tedavi sonunda uzun süreli tam yanıt ile takip edilen % 10-30 hasta grubunun varlığı çalışmaların değerini azaltmaktadır. Bu sebeple, ara değerlendirme ile kemorefrakter olmayan hasta grubunun tanımlanması ve hastalara uygun tedavi yönteminin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ara değerlendirmede FDG-PET ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Ara Değerlendirmede FDG-PET ile İlgili Yapılan Çalışmalar (113)

Araştırmacı	Histoloji	Çalışma Verileri	Ara değerlendirme FDG-PET	
			FDG-PET negatif	FDG-PET pozitif
Spaepen ve ark. (248)	Agresif NHL	Hasta sayısı: 70	37	33
		Tedavi başarısızlığı	6 (%16)	33 (%100)
		Progresyonsuz sağ kalım	%85 (2 yıl)	%0 (2 yıl)
Haioun ve ark. (245)	Agresif NHL	Hasta sayısı: 90	54	36
		Tedavi başarısızlığı	11 (%20)	22 (%61)
		Progresyonsuz sağ kalım	%82 (2 yıl)	%43 (2 yıl)
Mikhaeel ve ark. (237)	Agresif NHL	Hasta sayısı: 121	69	52
		Tedavi başarısızlığı	12 (%17)	37 (%71)
		Progresyonsuz sağ kalım	%89 (5 yıl)	%16 (5 yıl)
Safar ve ark. (249)	Agresif NHL	Hasta sayısı: 112	70	42
		Progresyonsuz sağ kalım	%81 (5 yıl)	%47 (5 yıl)
Pregno ve ark. (250)	Agresif NHL	Hasta sayısı: 82	55	27
		Progresyonsuz sağ kalım	%84 (5 yıl)	%74 (5 yıl)
Micallef ve ark. (251)	Agresif NHL	Hasta sayısı: 76	60	16
		Progresyonsuz sağ kalım	%73 (2 yıl)	60% (2 yıl)
Zinzani ve ark. (252)	Agresif NHL	Hasta sayısı: 91	56	35
		Progresyonsuz sağ kalım	%75 (5 yıl)	%18 (5 yıl)
Zinzani ve ark. (253)	HL	Hasta sayısı: 40	32	8
		Tedavi başarısızlığı	1(%3)	7 (%88)
Hutchings ve ark. (254)	HL	Hasta sayısı: 77	61	16
		Progresyonsuz sağ kalım	%96 (2 yıl)	%0 (2 yıl)
Hutchings ve ark. (254)	HL	Hasta sayısı: 85	72	13
		Tedavi başarısızlığı	4 (%6)	8 (%62)
		Progresyonsuz sağ kalım	%92(5 yıl)	%39 (5 yıl)
Gallamini ve ark. (244)	HL (kötü prognostik grup)	Hasta sayısı: 108	88	20
		Progresyonsuz sağ kalım	%96 (2 yıl)	%13 (2 yıl)
Barnes ve ark. (242)	HL (iyi prognostik grup)	Hasta sayısı: 96	79 (%82)	17 (%18)
		Progresyonsuz sağ kalım	%91 (4 yıl)	%87 (4 yıl)

2.4. Tedaviye Yanıtı Değerlendirmede FDG PET ve FDG PET-BT

Tedavinin etkinliğini belirlemede kullanılan tümör hacminin azalması geç görülen bir bulgu olmakla beraber; tedavi yanıtı, sıklıkla BT’de tümör boyutunun değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. 1999 yılında klinisyenler, radyologlar ve patoloğlardan oluşan bir grup araştırmacı tarafından, lenfomada BT ile yanıt değerlendirilmesini de kapsayan IWC (International Workshop Criteria) veya Cheson kriterleri adını taşıyan ve birçok araştırma için yol gösterici olan bir kılavuz yayınlanmıştır (88).

Bu kılavuzda, tam yanıt; tedavi öncesinde 1,5 santimetreden büyük olan lezyonların en az 1,5 santimetreye ve 1,1 ile 1,5 santimetre arasındaki lezyonların 1 santimetrenin altına gerilemesi olarak kabul edilmiştir (Tablo 12). İlk basamak tedavi sonrasında kitlelerin devam etmesi lenfomada tedavi yanıtının değerlendirilmesinde sık görülen bir problemdir. Özellikle bulky hastalığı olanlarda tedavi sonrasında nekrotik ve fibrotik dokuların varlığı rezidü kitleleri değerlendirmede bilgisayarlı tomografiyi yetersiz kılmaktadır. MR kullanımının bu noktada morfolojiyi daha iyi göstermekle beraber ek katkı sağlamadığı gösterilmiştir (89). Bu kapsamda FDG-PET tetkiki, malign hastalıklarda tedavi yanıtının belirlenmesinde fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olarak son yıllarda ümit vaad etmektedir (90).

Juweid ve ark. (91) tarafından 54 agresif NHL hastası ile yapılan bir çalışmada, tedavi sonunda BT bazlı IWC kriterleri ve FDG PET taraması değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda IWC ile beraber FDG PET kullanımının sağ kalımı değerlendirmede daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Birçok çalışmada, tedavi sonrası rezidüel hastalık FDG PET ile değerlendirilirken pozitif ve negatif olarak gruplandırılmıştır. Pozitif tarama, normal fizyoloji ile uyumsuz bir alanda diffüz veya fokal tutulum görülmesi olarak tanımlanmıştır. Fakat klinik pratikte sonuçlar her zaman net değildir. Bu nedenle bazı yazarlar tarafından; gözlemciler ve çalışmalar arasında önemli değişkenliklerin olabileceği, tartışmaya açık bir tanımlama olan “minimal rezidüel tutulum” kategorisi kullanılmaktadır. Tedavi sonrası tamamen negatif FDG PET kesin olarak nüks ve rezidü hastalığı dışlayamamakla beraber, HDL’nin heterojen yapısı nedeni ile HDL’de negatif PET sonrasında HL’ya göre daha sık nüks görülmektedir. Klinik uygulamalarda, FDG PET incelemesinde görülen farklılıklar nedeni ile FDG PET’in standardize edilmesi amacı ile 2007 yılında Uluslararası Harmonizasyon Projesi (IHP) yürütülmüştür. Bu proje sonunda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde FDG PET ve FDG PET-BT IWC kriterleri ile kombine edilerek yeni bir kılavuz çıkarılmıştır (75). 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 (Tablo-12) .

Tablo 12: Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Kullanılan IWC ve IWC+PET Ölçütleri (113)

Lenfomalarda BT Temelli Tedavi Yanıt Ölçütleri (International Workshop Criteria 1999 (IWC))				
Yanıt Kategorisi	Muayene	Lenf nodu sayısı	Lenf nodu kitlesi	Kemik iliği
Tam yanıt	Normal	Normal	Normal	Normal
Doğrulanmamış Tam Yanıt	Normal	Normal	Normal	Değerlendirilmedi
	Normal	Normal	≥ %75 azalma	Normal veya değerlendirilmedi
Kısmi yanıt	Normal	Normal	Normal	Pozitif
	Normal	≥ %50 azalma	≥ %50 azalma	Pozitif veya negatif
	Karaciğer/dalak boyutlarında gerileme	≥ %50 azalma	≥ %50 azalma	Pozitif veya negatif
Stabil yanıt	Kısmi yanıt ölçütlerini tutmayan ancak ilerleyici hastalık bulguları olmayan hastalık			
Nüks/ilerleyici hastalık	Karaciğer/dalak boyutlarında ilerleme, yeni odak	Yeni LAP veya boyutlarda artma	Yeni LAP veya boyutlarda artma	Önceden olmayan tutulum
Lenfomalarda PET Sonrası Yeniden Düzenlenmiş Tedavi Yanıt Ölçütleri 2007 (IWC+PET)				
Yanıt Kategorisi	Tanım	Lenf nodu değerlendirmesi	Dalak ve karaciğerin değerlendirmesi	Kemik iliği değerlendirmesi
Tam yanıt	Hastalık ile ilgili kanıt olmaması	PET’de tamamen negatiflik olması	Karaciğer ve dalakta palpe edilmemesi, nodüllerin gerilemesi	İnfiltrasyon olmaması
Kısmi Yanıt	Ölçülebilen lezyonlarda gerileme ve yeni lezyonun olmaması	Nodal lezyonlarda ≥%50’den fazla gerileme, tutulum alanlarında bir veya daha fazla PET pozitifliğinin devamı	Karaciğer ve dalakta boyut artışı olmaması, nodüllerin ≥%50’den fazla gerilemesi	Önemli değil
Stabil yanıt	Tam yanıt, kısmi yanıt veya ilerleyici hastalık tanımlarına uymayan durum	Tutulum alanlarında PET pozitifliğinin devamı, yeni lezyon olmaması	-	-
İlerleyici hastalık	Yeni lezyon gelişimi veya lezyonlarda ≥%50 büyümeye	>1,5 cm yeni lezyon gelişmesi, lezyonlarda ≥%50 artış olması, PET pozitifliğinin devamı	Önceki lezyonlarda ≥%50 ilerleme	Yeni veya devam eden infiltrasyon

Juweid ve ark.’nın (91) yayınladığı bir çalışmada, agresif NHL tanılı hastalarda BT ve FDG PET-BT incelemelerinin prognostik önemi karşılaştırılmıştır. BT ile kısmi yanıt saptanan hastalar FDG PET-BT’deki rezidü varlığına göre 2 gruba ayrılıp değerlendirildiğinde 3 yıllık hastalıksız sağ kalım rezidü olan ve olmayan grupta sırası ile % 33 ile % 89 saptanmıştır. Sonuç olarak, devam eden tutulumda NHL’de ek tedavi seçeneklerinin düşünülmesi önerilmiştir.

Jerusalem ve ark.’nın (92) toplam 174 HL ve 183 NHL hastasını içeren 8 çalışmayı değerlendirdikleri bir meta analizde tedavi yanıtını değerlendirmede ve prognozu belirlemede FDG PET’in sesitivitesi % 79 (%43-%100), spesifisitesi % 94 (% 77-% 100), PPV’si %82 (% 77-% 100), NPV’si %94 (% 77-% 100) olarak bulunmuştur.

56-% 100), NPV'si % 93 (% 83-% 100) saptanmıştır. Benzer şekilde, Spaepen (93) ve Mikhaeel (94) tarafından bildirilen çalışmaların ikisinde de HDL tanılı hastalarda PPV'si %100 iken NPV sırası ile % 84 ve % 82 saptanmıştır.

Zijlstra ve ark.'nın (95) 15 çalışmadaki 705 lenfoma (247 HL, 458 HDL) hastasını değerlendirdikleri bir analizde, ilk basamak tedavi sonrası FDG PET'in sensitivitesi ve spesifisitesi sırası ile Hodgkin lenfomada % 84 ve % 90, Nonhodgkin lenfomada % 72 ve % 100 bulunmuştur. Hodgkin lenfomada tedavi sonunda PET'in öngörü yeteneği ile ilgili çalışmalar Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Hodgkin Lenfomada Tedavi Sonunda PET'in Öngörü Yeteneği ile İlgili Çalışmalar (113)

Araştırmacı	Yıl	Hasta sayısı	Duyarlılık %	Özgüllük %	Doğruluk %	Olumlu öngörü %	Olumsuz öngörü %	Ortanca takip (ay)
Nauman ve ark.	2001	43	100	93	93	25	100	35
Hueltenschmidt ve ark.	2001	47	95	89	91	86	96	20
Spaepen ve ark.	2001	60	50	100	92	100	91	32
Dittmann ve ark.	2001	24	88	94	92	88	94	>6
Weihrauch ve ark.	2001	28	67	80	76	60	84	28
De Wit ve ark.	2001	37	91	89	74	48	98	28
Lavelly ve ark.	2003	20					81	36
Guay ve ark.	2003	48	79	97	92	92	92	16
Jerusalem ve ark.	2003	36	100	81	83	100	94	>36
Friedberg ve ark.	2004	32	80	85	84	50	96	24
Panizo ve ark.	2004	29	100	85	90	75	100	28
Rigacci ve ark.	2005	28	100	83	86	50	100	45

2.5. Rezidü Hastalıkta SUV

FDG afinitesi fazla olan lenfomalarda FDG-PET'in yanlış pozitifliği üzerine geniş katılımlı çalışmalar mevcut değildir. Mediastendeki rezidü kitlelerde görülen benign tutulumlar nadir olarak International Harmonization Project (IHP) tarafından referans sınır değer kabul edilen mediastinal kan havuzu aktivitesini aşar. Ancak 2 santimetreden küçük rezidü kitlelerde FDG-PET cihazlarının düşük çözünürlüğü sebebiyle tutulum azalmış saptanabilmektedir. Mediastende 2 santimden küçük artmış aktivite gösteren kitle tutulumu

hastalık lehine yorumlanmalıdır. Bazı arada kalınan durumlarda biyopsi veya 2-3 ay sonra tekrar tarama yapılabilir.

Hindistan’da yapılan bir çalışmada; malignitesi bilinmeyen ve mediastinal FDG tutulumu olan 35 hastanın 12’sinde tüberküloz, 8’inde sarkoidoz diğer 15 hastada ise lenfoma saptanmıştır. Lenfoma grubunda, diğer malign olmayan gruba göre daha yüksek SUV tutulumu olduğu görülmüştür ve bazı klinisyenler tarafından kullanılan SUV 2,5 tutulum sınırının, tüberküloz gibi granülatöz hastalıkların endemik olduğu ülkelerde düşük duyarlılığa sahip olduğu ifade edilmiştir (96).

Yavaş seyirli lenfomalarda özellikle agresif hastalığa dönüşümün değerlendirilmesinde FDG-PET incelemesi faydalı olabilmektedir. Schoder ve ark.’nın (97) FDG tutulumunun SUV ile değerlendirildiği 97 hastalık bir çalışmada, yavaş seyirli lenfomalarda tutulum daha az saptanmış ve 10 üzerindeki SUV değerlerinin klinik ve patolojik uyumsuzluk durumunda tanı açısından agresif lenfoma lehine yorumlanması önerilmiştir. Aynı ekibin bir diğer çalışmada yavaş seyirli lenfomadan agresif lenfomaya dönüşümünde sıklıkla SUV değerinin 10 ve üzerine olduğu gösterilmiştir (98). Başka bir çalışmada ise, biyopsi ile agresif dönüşümün saptandığı 38 hastada SUV değerleri ≥ 17 saptanmıştır (99).

2.6. Takipte FDG PET ve FDG PET-BT

Lenfomada, hastalar tedavi sonrasında nüks ve tedavi ilişkili ikincil maligniteler yönünden takip edilmelidirler. Fakat takipte; kontrol aralıkları, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile ilgili net bir veri bulunmamaktadır (100).

Klinik davranış, histopatoloji, tedavi ve prognostik özellikleri nedeni ile heterojen bir hastalık grubu olan Non Hodgkin lenfomada tedavi başarısındaki artışlara rağmen; agresif NHL’de yaklaşık % 50 oranında nüks görülmektedir (101).

Remisyonadaki 192 Hodgkin hastasının FDG PET ile takip edildiği retrospektif bir analizde, % 7,8 oranında biyopsi ve takip görüntülemelerle desteklenen yanlış pozitiflik saptanmıştır (102). Yine, Hodgkin lenfomada FDG PET-BT’nin takipteki yerinin incelendiği güncel bir 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 yapılmıştır (ortalama hasta başına 1,9 FDG PET-BT). Toplam olarak 21 gerçek pozitif ve 55 yanlış

pozitif FDG PET-BT yorumu elde edilmiştir. Görülen gerçek pozitifliklerin birinde mide adenokarsinomu ve bir diğerinde ise T hücreli lenfoma gibi farklı malign hastalıkların olduğu dikkati çekmektedir. On hastada rutin FDG PET-BT takibi, 9 hastada fizik muayene ve laboratuvar testleri, 2 hastada başka görüntüleme yöntemleri ve 1 hastada otopsi ile toplam 22 hastada median 34 ay (2-96 ay) içerisinde nüks saptanmıştır. Toplam 299 FDG PET-BT incelemesinde gerçek pozitiflik oranı % 5 hesaplanmıştır (103).

İspanya’da yürütülen bir çalışmada, tam remisyonda olan ve takipleri FDG PET-BT ile yapılan lenfoma hastalarında asemptomatik nükslerin saptanmasında tetkikin yeri araştırılmıştır. Nüks ile uyumlu metabolik tutulum saptanan 27 FDG PET-BT incelemesinin 14’ünde (10 hasta) yanlış pozitiflik, 13’ünde (8 hasta) biyopsi ile gerçek pozitiflik izlenmiştir (104).

Lenfomalarda takip ile ilgili net bilgiler olmamakla beraber bu konu ile ilgili çeşitli kılavuzlar mevcuttur. Amerika Birleşik Devlet’lerinde sıklıkla lenfomalar için 2010 NCCN (National Cancer Center Network) kılavuzu kullanılmaktadır. Bu kılavuzda, tedavi sonunda pozitiflik saptanan DBBHL ve foliküler lenfomada ilk 5 yıl süresince 3 ile 6 aylık aralarla, 5 yıl sonrasında yıllık görüntüleme önerilmektedir. Hodgkin lenfomada ise ilk 2-5 yıl için 3-6 aylık aralarla göğüs grafisi veya tomografisi ile ilk 2-3 yıl için 6-12 aylık aralarla abdominopelvik BT ve 5 yıl sonrasında ise akciğer kanseri açısından takip amaçlı yıllık toraks görüntülemesi önerilmektedir. Takip amaçlı rutin FDG-PET kullanımı HL’de önerilmemektedir (105).

NCCN kılavuzunun tersine ESMO (The European Society of Medical Oncology) kılavuzunda rezidü hastalığın değerlendirilmesi dışında rutin görüntüleme önerilmemektedir. Sadece tedavinin sonunda mümkünse yanıt değerlendirme FDG-PET önerilmektedir (106). IWG (The International Working Group) ise ESMO ile benzer şekilde takipte rutin görüntüleme yapılmasını önermemektedir (75).

2.7. Otolog Kök Hücre Naklinde FDG-PET ve FDG-PET/BT

Yüksek doz kemoterapi ile otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrasında nüks veya dirençli lenfomada daha iyi yanıtlar alınmaya başlanmıştır (107). Ancak sadece kemosensitif hastalar bu tedavi yönteminden fayda görebilir ve tedavi öncesinde FDG PET’de tutulum

olması kötü bir prognostik özelliktir. Bu noktada FDG PET tedaviye yanıt verecek hasta grubunun ayırt edilmesinde yardımcı olabilmektedir (108, 109).

Çeşitli çalışmalarda, OKHN öncesi FDG-PET pozitifliğinin % 86-% 100 oranında erken nüksü ön gördüğü ifade edilmiştir (110). Schot ve ark.'nın (111) 39 nüks lenfoma hastası ile yaptıkları çalışmada, FDG PET negatifliği elde etmek için 3 siklus yüksek doz kemoterapinin daha etkin olduğu ve OKHN öncesi normal FDG PET olan grubun daha iyi progresyonsuz sağ kalıma sahip olduğu gösterilmiştir (2 yıllık, % 71 ve % 58).

3. GEREÇ YÖNTEM

Temmuz 2009- Kasım 2013 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri polikliniğine başvuran ve Kasım 2011- Ekim 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda interim değerlendirme ve/veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi endikasyonu ile PET-BT tetkiki yapılan 30 pediatrik hasta çalışmaya dahil edildi. Olgunun klinik gidişinin anlaşılabilmesi amacıyla olguların varsa diğer endikasyonlarla çekilmiş PET-BT tetkikleri de incelendi. Toplam 88 PET-BT görüntülemenin verileri incelenerek, kemosenitivite değerlendirme endikasyonu ile (ara değerlendirme-interim değerlendirme) uygulanan 15 tetkik ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yapılan 34 tetkikin verilerine bu çalışmada yer verildi.

Çalışma protokolü 31.12.2014 tarihli 14-12.1/4 karar numarası ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.1. Hasta Hazırlığı

PET-BT isteği ile gönderilen hastaların velileri randevu aşamasında PET-BT tetkiki hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi. Olguların çekim günü en az 4 saatlik açlık sonrası gelmeleri ve son 2 gün içinde ağır egzersizden uzak kalmaları istendi. Çekim günü hasta velilerinin yazılı onamları alındı. Radyofarmasötik enjeksiyonundan hemen önce glukometre cihazı ile kan glikoz seviyesi ölçüldü. Kan şekeri düzeyi 200 mg/dl'nin altında ise damar yolu uygun şekilde açılarak 5.18–7.4 MBq/kg (0.14–0.20 mCi/kg) F18 FDG enjeksiyonu intravenöz (IV) olarak yapıldı. Hastalara, enjeksiyon sonrasında 1 litre su içine 25 ml oral kontrast maddenin (Omnipaque 350 mg I/ml) karıştırılması ile hazırlanan karışımın 3/4'ün bekleme süresince, kalan miktarının ise çekim odasına alınmadan hemen önce içmeleri söylendi. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötiğin biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için hastaların özel odalarda, sakin ve rahat bir ortamda, hareketsiz ve sessiz bir şekilde, 45-60 dakika süreyle yarı yatar pozisyonda dinlenmeleri sağlandı. Hastalar diürez sonrasında çekim odasına alınarak PET-BT tarayıcının (Siemens biograph HD) yatağına sırtüstü yatırıldı.

3.2. PET-BT Görüntüleme Protokolü

Önce topogram görüntüleri alındı. Daha sonra atenuasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon için önce verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar düşük doz BT parametrelerinde BT çekimi yapıldı. BT çekiminde kullanılan parametreler 120 mA ve 80-110 keV değeri, 5 mm kesit kalınlığı, 0,6 sn rotasyon süresi, 1 mm/sn yatak hızı ve 512 x 512 matriks idi.

BT çekiminin hemen ardından verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar PET görüntüleme gerçekleştirildi. PET çekimi her bir yatak pozisyonu 1,4-1,6 dakika (1mm/sn) olacak şekilde 5-8 yatak pozisyonu alınarak yaklaşık 12-15 dakikada gerçekleştirildi.

3.3. Değerlendirme

Hastaların maksimum intensity projection (MIP) imajları ile birlikte, atenuasyon düzeltilmesi yapılmış (AC) ve atenuasyon düzeltilmesi yapılmamış (NAC) görüntülerin sagittal, koronal ve transaksial şekilde elde edilen üç düzlemdeki kesitler elde edildi. Değerlendirmeler en az bir deneyimli Nükleer Tıp Uzmanı ve bir deneyimli Nükleer Tıp Araştırma Görevlisi tarafından yapıldı.

PET, BT ve füzyon görüntüleri ayrı ayrı gözden geçirilerek kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi. Kantitasyon amacıyla artmış FDG tutulumu gösteren alan üzerinde 3 boyutlu ilgi alanı çizilerek maksimum SUVmax değeri sistemin software yazılımı kullanılarak hesaplandı.

SUVmax değeri şu formüle göre hesaplandı;

$$SUV = (C_{ROI} / A) \times WT$$

C_{ROI} : İlgi alanındaki (ROI) dokuda düzeltilmiş radyoaktivite konsantrasyonu [μ Ci/g (Bq/g)]

A : Enjekte edilen radyoaktivite dozu [μ Ci (Bq)]

WT : Hasta ağırlığı [g]

Nodal Tutulum Alanlarının Değerlendirilmesi:

Çalışmada nodal bölgeler için üç ayrı değerlendirme metodu kullanıldı.

- 1) İlk olarak olguların PET-BT tetkiklerinin BT komponentiyle lezyonların anatomik (boyutsal) değerlendirmesi yapıldı. Nodal istasyon alanlarından lenf nodlarının kısa ve uzun aks boyutları ölçüldü. Mediasten için 0.7 cm'nin, mezenterik alan için 0.8 cm'nin, diğer bölgeler için ise 1 cm'nin altı negatiflik, üzeri pozitiflik olarak kabul edildi.
- 2) İkinci değerlendirme yöneminde lezyonların SUVmax değerleri karşılaştırıldı. Patolojik ve normal lenf bezlerinin SUVmax değerine göre ayırt edilebilmesi için eşik değer (cut off) SUVmax değeri hesaplandı. Bu amaçla takip sürecinde remisyonda olduğu bilinen olguların metabolik aktivitesini kaybetmiş, fizyolojik boyutlara gerilemiş ve patolojik olmadığı düşünülen lenf bezlerinin SUVmax değerleri, tedavi başlangıcında PET-BT'de tutulum gösteren lezyonların SUVmax değerleri ile karşılaştırıldı. Karşılaştırılan lezyonlar tedavi öncesi ve sonrası aynı lenf nodlarından seçildi. Bu yolla SUVmax değeri baz alınarak lezyonların pozitif veya negatif yorumlanması için bir cut-off değeri belirlendi. SUVmax değerlerinin ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanılarak belirlenen anlamlı eşik değeri (cutoff değeri) 3.15 g/ml olarak bulundu. Bu değer altında kalan hastalık bölgeleri negatif, SUVmax-cutoff değerini aşan bölgeler ise pozitif olarak değerlendirildi.
- 3) Son olarak ise 2009 yılında uluslararası bir konsensusla belirlenen Deauville kriterleri (173) (bkz: tablo 14) kullanılarak lezyonların kalitatif vizüel değerlendirmesi yapıldı. Bu kriterler baz alınarak mediasten ve karaciğer aktivitesine göre 5-puanlı bir skala kullanıldı, 4 veya 5 puan alan lezyonlar pozitif olarak değerlendirildi.

Bu üç yöntemle elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. Yöntemlerin sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile doğruluk belirlendi.

Tablo 14: Deauville Kriterleri

Puan	Özellik
1	Uptake yok
2	Uptake $\leq$ mediasten
3	Uptake $>$ mediasten $\leq$ karaciğer
4	Karaciğere oranla ılımlı artmış uptake
5	Karaciğer oranla belirgin artmış ve/veya yeni lezyon

Extranodal tutulum alanları için ise PET-BT verileri bütün olarak incelenerek var veya yok şeklinde değerlendirildi.

Bulguların Yorumlanması:

Bulgular olguların sonraki PET-BT sonuçları, radyolojik tetkikleri ve klinik gidiş ile korele edilerek yorumlandı.

İnterim veya tedavi yanıtı değerlendirmesinde olgular;

Tedavi sonrası klinik remisyona girdiyse	pozitif bölgeler yalancı pozitif, negatif bölgeler gerçek negatif;
Hastalık devam ediyorsa veya nüks geliştirse	pozitif bölgeler gerçek pozitif, negatif bölgeler yalancı negatif

olarak kabul edildi.

Waldeyer Halkası, Dalak ve Timus'un değerlendirilmesi:

Klinik remisyonda olduğu bilinen 19 hastanın tedaviye yanıt değerlendirilmesi, yeniden evreleme veya kontrol amacıyla çekilen PET-BT görüntülerinde, Waldeyer halkası ve dalak FDG tutulumları değerlendirildi. Waldeyer halkası için, belirgin FDG tutulumu olan olgularda nazofaringeal alan ile bilateral palatin tonsillerden SUVmax ölçümleri yapıldı.

Splenik FDG tutulumunun değerlendirilmesinde ise karaciğer ve dalak dokusundan ayrı ayrı SUVmax ölçümleri alındı ve elde edilen değerler birbirine oranlandı.

Klinik remisyonda olduğu bilinen ancak önceki tetkiklerinde timusa dair patoloji izlenmeyen ve güncel tetkiklerinde hipermetabolik timus dokusu gözlenen 13 olgunun tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, yeniden evreleme veya kontrol amacıyla çekilen PET-BT görüntüleri incelendi ve anterior mediastende timik lojdan SUVmax ölçümleri yapıldı.

3.4. Veri Analizi ve İstatistik

Veriler SPSS 21.0 programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler için yüzde, ortalama, median ve standart sapma değerleri kullanıldı. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların ayrıntılı demografik özellikleri, tüm klinik bilgileri, Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) gibi radyolojik bulguları, biyopsi ve patoloji sonuçları ayrıntılı olarak kaydedildi.

Bulguların korelasyonu ve değerlendirmesi için olguların servikal-abdominopelvik USG bulguları, sonraki PET-BT sonuçları, klinik gidişi, birkaç olguda ise biyopsi sonuçları dikkate alındı.

Evreleme amaçlı PET-BT tetkiki kliniğimizde yapılan ve klinik remisyonda olan olguların PET-BT görüntüleri incelendi. Bu veriler Receiver Operating Characteric (ROC) analizi ile değerlendirilerek, benign-malign ayrımında bir SUVmax-cutoff değeri elde edildi.

Nodal tutulumlar için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk aşağıdaki formüllere göre hesaplandı:

Sensitivite: Gerçek pozitif (GP)/Gerçek pozitif (GP)+Yanlış negatif (YN)

Spesifisite: Gerçek negatif (GN)/Gerçek negatif (GN) +Yanlış pozitif (YP)

Pozitif prediktif değer (PPD): GP/GP+YP

Negatif prediktif değer (NPD): GN/GN+YN

Doğruluk: GP+GN/GP+GN+YP+YN

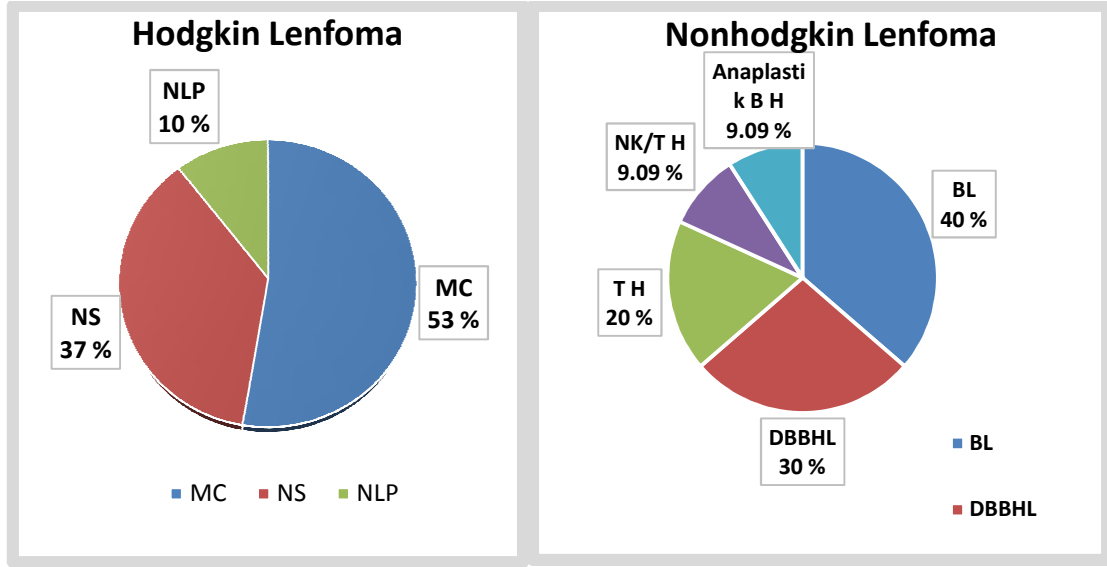
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen lenfoma tanılı 30 pediatrik hastanın 11'ü kız, 19'sı erkekti. Çalışma grubu yaşı 3 ve 17 arasında değişmekteydi (11.6 ± 4).

Tablo 15: Hasta Grubunun Özellikleri

Olgu No	K / E	Tanı Yaşı	Tip	Alt Tip	Evre	Takip Süresi (ay)	Klinik Durum	Remisyon Süresi (ay)
1	K	13	HL	MC	IIIA	12	remisyon	6
2	K	16	HL	MC	IIISA	16	remisyon	12
3	K	17	HL	NS	IIIA	12	remisyon	6
4	K	14	HL	NS	IVA	28	remisyon	21
5	K	8	HL	NS	IIB	19	remisyon	14
6	E	6	HL	NS	IVSB	29	remisyon	22
7	K	11	HL	NLP	IIISA	17	remisyon	10
8	E	14	HL	NLP	IA	37	remisyon	29
9	E	6	HL	MC	IIA	14	remisyon	9
10	K	17	HL	MC	IIA	19	remisyon	17
11	K	5	HL	MC	IA	12	remisyon	9
12	E	11	HL	NS	IIA	29	takipsiz	-
13	K	10	HL	NS	IVSA	8	exitus	-
14	E	3	HL	MC	IIISB	10	remisyon	4
15	E	11	HL	MC	IIISA	29	remisyon	24
16	E	12	HL	MC	IIISA	7	remisyon	3
17	E	17	HL	MC	IIISB	18	remisyon	12
18	E	13	HL	NS	IVB	14	exitus	-
19	E	13	HL	MC	IVB	48	remisyon	13
20	K	4	NHL	T hc.	IIIE	31	remisyon	7
21	E	16	NHL	DBBH	III	38	hastalık+	-
22	E	13	NHL	DBBH	III	29	remisyon	26
23	E	11	NHL	Burkitt	II	30	remisyon	27
24	E	9	NHL	Burkitt	III	23	remisyon	18
25	E	16	NHL	T hc.	III	13	exitus	-
26	E	12	NHL	DBBH	IV	28	remisyon	22
27	E	7	NHL	Burkitt	III	13	nüks+	-
28	E	15	NHL	NK/T	III	62	hastalık+	-
29	K	13	NHL	Burkitt	IVB	36	remisyon	30
30	E	16	NHL	Anapl.	III	27	remisyon	22

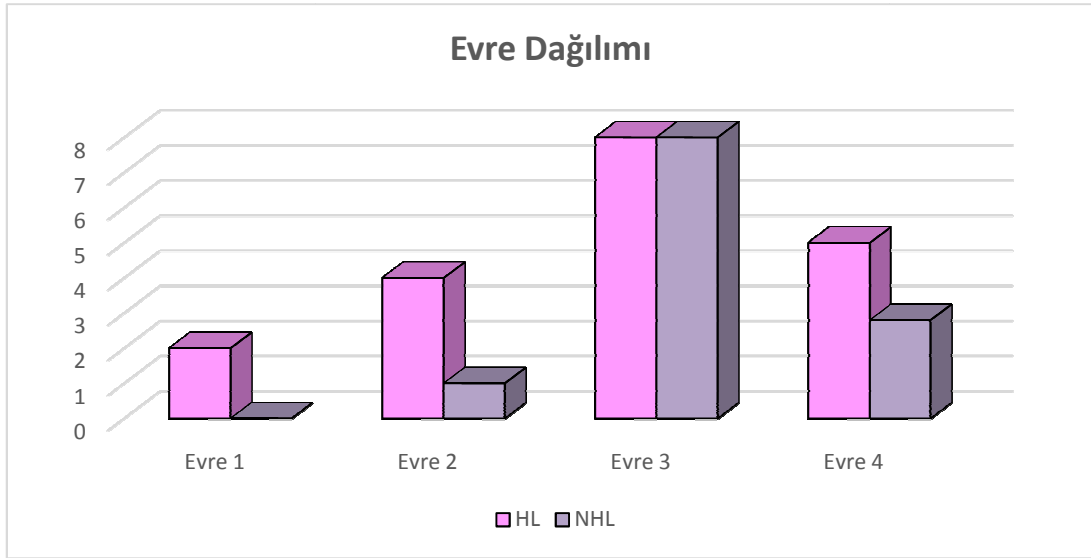
Hastaların 19’unda patolojik tanı Hodgkin Lenfoma, 11’inde ise Nonhodgkin Lenfoma idi. Alt grup dağılımı ise şu şekildeydi: (Bkz:Şekil4)



MC: Mikst Selüler (HL), NS: Noduler Sklerozan (HL), NLP: Noduler Lenfosit Predominant (HL) , DBBHL Diffüz büyük B hücreli lenfoma, BL Burkitt lenfoma

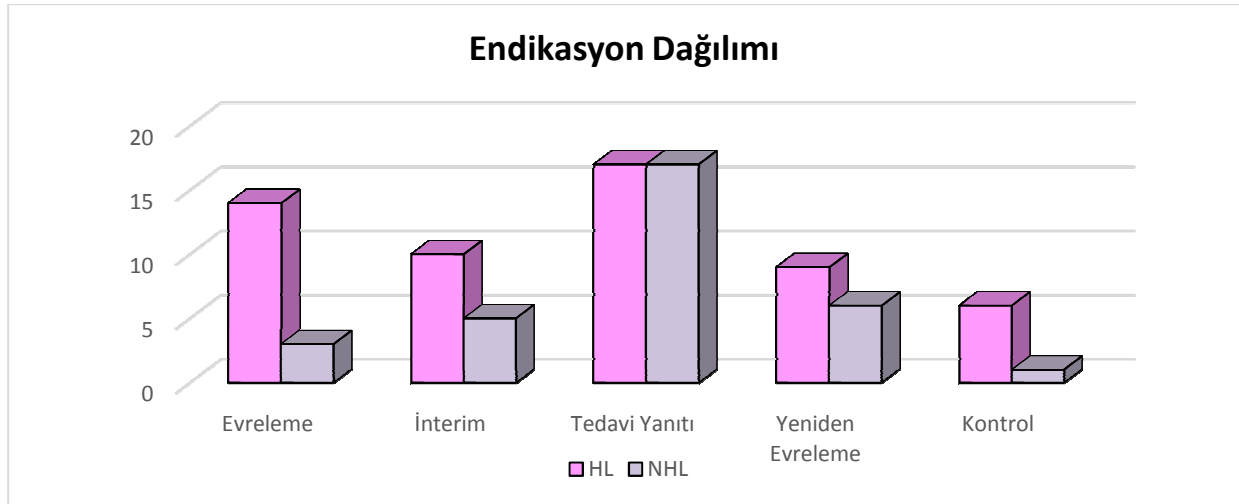
Şekil 4: Lenfoma tipi-histolojik alt tip dağılımı

Toplam 2 hasta evre 1 (HL), 5 hasta evre 2 (4 hasta HL, 1 hasta NHL), 16 hasta evre 3 (8 hasta HL, 8 hasta NHL), 7 hasta ise evre 4 (5 HL, 2 NHL) hastalığa sahipti (Tablo 15). Olguların tanıdan itibaren takip süreleri 7-62 aydı (23.6 ± 12.5). 19 HL hastasının 17’si klinik remisyona girdi ve 3-29 aylık takip sürecinde nükle uyumlu olabilecek bulguya rastlanmadı. Kalan 2 olgudan biri progresif hastalık nedeniyle (olgu no:18), diğeri ise konjenital immun yetmezlik nedeni ile (olgu no:13) ex oldu. 11 NHL tanılı olgudan 7’si klinik remisyona girdi ve 7-30 aylık takip sürecinde nüks hastalığı düşündürecek bulgu saptanmadı. Bir hastada 6 aylık remisyon sürecinde sonra nüks gelişti, 2 hastada ise kür sağlanamadı, hastalık devam etmekteydi. Kalan bir olgu ise progresif hastalık nedeniyle ex oldu. (Tüm olgu grubunun özellikleri Tablo 15’ de verilmiştir (Bkz: Şekil 5).



Şekil 5: Olgu Grubunda Evre Dağılımı

Çalışma hastalarına kliniğimizde toplam 88 PET-BT tetkiki yapıldı. 17 tetkik evreleme (14 HL, 3 NHL), 15 tetkik interim değerlendirme (10 HL, 5 NHL), 34 tetkik tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (17 HL, 17 NHL), 15 tetkik yeniden evreleme (9 HL, 6 NHL) ve 7 tetkik kontrol (6 HL, 1 NHL) endikasyonları ile yapıldı (Bkz. Şekil 6).



Şekil 6: PET-BT Tetkiklerinin Endikasyon Dağılımı

Hastaların tetkik öncesi açlık kan glukoz değerleri ortalama 90,5 mg/dl (61-125 mg/dl) idi. Hastalara enjekte edilen F18-FDG dozu 4,0 mCi ile 13,1 mCi arasında değişmekteydi (ortalama: 7,4 mCi).

4.1 Nodal Tutulum Alanları

2 kür kemoterapi sonrası interim değerlendirme endikasyonu ile yapılan 15 PET-BT tetkikinde BT görüntüleri baz alınarak yapılan değerlendirmede toplam 23, SUVmax değerine ve Deauville kriterlerine göre 12 nodal hastalık bölgesi saptandı. Tedavinin bitiminde yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yapılan 34 tetkikte ise BT görüntülerine göre 36, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre 31 nodal hastalık alanı saptandı. (Bkz.Tablo 16)

Tablo 16: Nodal tutulum alanlarının değerlendirme metoduna göre dağılımı

	BT'YE GÖRE	SUV-MAX DEĞERİNE GÖRE	DEAUVILLE KRİTERLERİNE GÖRE
İTERİM DEĞERLENDİRME	23	12	12
TEDAVİ YANITI DEĞERLENDİRME	36	31	31

4.1.1 HL Tanılı Hastalarda İnterim Değerlendirmede Nodal PET-BT Bulguları

HL tanılı hastalarda 2 kür kemoterapi sonrası interim değerlendirme endikasyonu ile yapılan 10 PET-BT tetkikinde BT'de saptanan toplam nodal hastalık bölgesi sayısı 16, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre 10'du (Bkz. Tablo 17).

BT, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre interim PET-BT'de pozitif değerlendirilen hastalık bölgesi 6 taneydi. Tedavi bitiminde klinik bulgulara göre remisyonunda kabul edilen bu olguların tüm pozitif hastalık bölgeleri yalancı pozitiflik olarak yorumlandı.

Öncesinde üniversitemizde evreleme endikasyonla yapılan PET-BT sinde herhangi bir kritere göre pozitif olup da, interim değerlendirme amaçlı yapılan tetkikinde her üç değerlendirme yönteminde de negatif olan hastalık bölgesi sayısı 25’di. Olguların sonraki PET-BT tetkiklerinde ve/veya ultrasonografi ve klinik verileriyle birlikte değerlendirildiğinde, tüm olguların klinik remisyona girmiş olması da göz önünde bulundurularak bu hastalık bölgeleri gerçek negatiflik olarak değerlendirildi.

BT bulguları pozitif olan ancak SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre negatif olan hastalık bölgesi sayısı 10’dur. Tedavi bitiminde klinik remisyondaki bu olguların tüm hastalık bölgeleri BT’nin yalancı pozitifliği, SUVmax ve Deauville kriterlerinin gerçek negatifliği olarak değerlendirildi..

4 hastalık bölgesi BT de negatif, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre pozitif. Bu hastalık bölgeleri tedavi yanıtına göre SUVmax ve Deauville kriterlerinin yalancı pozitifliği, BT’nin gerçek negatifliği lehine değerlendirildi.

Sonuç olarak HL hastalarında interim PET-BT değerlendirmede BT komponentinin spesifisitesi % 64,4, NPD’i % 100, doğruluğu % 64,4, SUVmax değerinin ve Deauville kriterlerinin spesifisitesi % 77,7 ‘şer, NPD’i % 100’er, doğruluğu ise % 77,7 olarak bulundu. Gerçek pozitif ve yalancı negatif veriler olmadığından değerlendirme kriterlerinin sensitivite ile PPD hesaplanamadı.

Tablo 17: HL tanılı hastalarda interim değerlendirmede nodal tutulumun değerlendirme metoduna göre dağılımı

HL İnterim Değerlendirme	Metabolik Değerlendirme (PET) (+)	Metabolik Değerlendirme (PET) (-)
BT (+)	6YP	10 BT:YP PET:GN
BT(-)	4 BT:GN PET:YP	25GN

GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif

4.1.2 HL Tanılı Hastalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Nodal PET-BT Bulguları:

HL tanılı grupta tedavi bitiminde yanıt değerlendirilmesi amacıyla uygulanan 17 PET-BT tetkikinde BT’de saptanan toplam nodal hastalık bölgesi sayısı 16, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre 5’di (Bkz. Tablo:18).

BT, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre yapılan üç değerlendirmede de pozitif değerlendirilen hastalık bölgesi 3’dü. Bu 3 sonuçtan ikisi aynı hastaya aitti ve olgu remisyona girmemişti. Bu nedenle gerçek pozitif olarak değerlendirildi. 1 sonuç ise sonraki kontrol PET-BT tetkikinde, radyolojik görüntüleme yöntemlerinde ve klinik seyrinde lenfoma tutuluşu ile uyumlu lenf nodu saptanmaması, olgunun remisyon sürecinde olması nedeniyle yalancı pozitif olarak kabul edildi.

Öncesinde üniversitemizde evreleme veya yeniden evreleme endikasyonu ile yapılan PET-BT sinde herhangi bir değerlendirme kriterine göre pozitif olup da, tedaviye yanıt değerlendirme amaçlı yapılan tetkikinde her üç değerlendirme yönteminde de negatif olan hastalık bölgesi sayısı 45’di. Olguların sonraki tetkikleri, klinik takipleri, bir olguda biyopsi verileri göz önüne alındığında, tüm olguların remisyonda olması sebebiyle de bulgular gerçek negatiflik olarak değerlendirildi.

BT bulguları pozitif olan ancak SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre negatif olan hastalık bölgesi sayısı 14, BT de negatif, SUV max ve Deauville kriterlerine göre pozitif hastalık bölgesi ise 2 taneydi. Bu 16 bölge olguların sonraki takip PET-BT incelemesine, radyolojik tetkiklerine ve klinik seyirlerine göre değerlendirildiğinde, tüm olguların remisyon sürecinde olması da göz önünde bulundurularak yalancı pozitiflik olarak kabul edildi.

Sonuç olarak BT, SUVmax ve Deauville kriterlerine göre yapılan değerlendirmede spesifisitesi sırasıyla % 74.13, %95.6, %95.6, sensitivitesi üç yöntem için de % 100, doğruluk sırasıyla % 75, %95.8, %95.8, negatif prediktif değer sırasıyla %100, %100, %100, pozitif prediktif değer ise sırasıyla %11.7, %50, % 50 olarak bulundu.

Tablo 18: HL tanılı hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde nodal tutulumun değerlendirme metoduna göre dağılımı

HL Tedavi Yanıtı Değerlendirme	Metabolik Değerlendirme (PET) (+)	Metabolik Değerlendirme (PET) (-)
BT (+)	3 2 GP 1 YP	14 BT:YP PET:GN
BT(-)	2 BT:GN PET:YP	45 GN

GN: Gerçek negatif, GP: Gerçek pozitif, YP: Yalancı pozitif

4.1.3 NHL tanılı hastalarda interim değerlendirmede nodal PET-BT bulguları

NHL tanılı grupta 2 kür kemoterapi sonrası interim değerlendirme endikasyonu ile yapılan 5 tetkikte BT’de saptanan toplam nodal hastalık bölgesi sayısı 7, SUVmax değerine ve Deauville kriterlerine göre 2’ydi (Bkz. Tablo:19)

BT, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre üç değerlendirme yönteminde de pozitif değerlendirilen bölge sayısı 2 olup, bu bölgeler aynı olguda saptanmıştı. Bu olgunun tekrarlanan PET-BT tetkiklerinde ve klinik izlemde aynı bölgelerde hastalığın devam etmesi nedeniyle bu sonuçlar gerçek pozitif olarak değerlendirildi.

Öncesinde üniversitemizde herhangi bir endikasyonla yapılan PET-BT sinde pozitif olup da, interim değerlendirme amaçlı yapılan tetkikte her üç değerlendirme yönteminde de negatif olan hastalık bölgesi sayısı 2’ydi. Ancak bu iki negatif bölgenin saptandığı olgu klinik açıdan progresif Burkitt NHL’ya sahipti ve bu bölgeler yalancı negatif olarak değerlendirildi.

BT bulguları pozitif olan ancak SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre negatif olan hastalık bölgesi sayısı 5’di. 4 bölge sonraki tetkik ve klinik izlem göz önünde bulundurulduğunda BT’nin yalancı pozitifliği, metabolik değerlendirmenin gerçek negatifliği olarak değerlendirildi. Diğer 1 bölgede ise olgu progresif hastalığa sahip olduğundan BT’nin gerçek pozitifliği, metabolik değerlendirmenin ise yalancı negatifliği lehine değerlendirildi.

Sonuç olarak NHL hastalarında interim PET-BT değerlendirmede BT komponentinin sensitivitesi % 60, SUVmax değerinin ve Deauville kriterlerinin ise % 40’ardı. SUV max kriterine ve Deauville kriterlerine göre spesifisitesi %100 saptanıp, gerçek negatif verilerin yokluğu nedeniyle BT’ ye göre spesifisite ve NPD hesaplaması yapılamadı. Doğruluk ise BT ve metabolik görüntülemeye göre sırasıyla %33.3 ve % 66.6 olarak hesaplandı. BT, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre pozitif prediktif değerler sırasıyla %42.8, %66.6, % 66.6; SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre negatif prediktif değer ise %57.1 olarak hesaplandı

Tablo 19: NHL tanılı hastalarda ara değerlendirmede nodal bulguların değerlendirme metoduna göre dağılımı

NHL İnterim Değerlendirme	Metabolik Değerlendirme (PET) (+)	Metabolik Değerlendirme (PET) (-)	
BT (+)	2GP	5	
		4	1
		BT:YP	BT:GP
		PET:GN	PET:YN
BT(-)	-	2YN	

GN: Gerçek negatif, GP: Gerçek pozitif, YN: Yalancı negatif,YP: Yalancı pozitif

4.1.4 NHL Tanılı Hastalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Nodal PET-BT Bulguları

NHL tanılı grupta tedavi bitiminde yanıt değerlendirilmesi amacıyla uygulanan 17 PET-BT tetkikinde BT’de saptanan toplam nodal hastalık bölgesi sayısı 20, SUVmax ve Deauville kriterlerine göre ise 26’ydı (Bkz. Tablo:20).

BT, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre yapılan ve üç değerlendirme yönteminde de pozitif değerlendirilen hastalık bölgesi 20 taneydi. Bu bölgelerden ikisi aynı olgudaydı ve klinik verilerle birlikte değerlendirildiğinde klinik remisyondaki olguda bulgular yalancı pozitiflik lehinde düşünüldü. Diğer kalan 18 bölge ise gerek klinik, gerek radyolojik tetkiklerle, bir olguda da biyopsi verileriyle birlikte değerlendirildiğinde, tüm olguların klinik

olarak progresif hastalığa sahip olması da göz önünde bulundurularak gerçek pozitif olarak kabul edildi.

Öncesinde üniversitemizde evreleme veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesi endikasyonu ile yapılan PET-BT sinde herhangi bir değerlendirme yönteminde pozitif olup da, tedavi bitiminde yanıt değerlendirme amaçlı yapılan tetkikinde her üç değerlendirme yönteminde de negatif olan hastalık bölgesi sayısı 14'dü. 5 bölge olguların sonraki PET-BT veya radyolojik tetkikleriyle ve klinik durumlarıyla birlikte değerlendirildiğinde olguların remisyonda olması veya bu bölgelerde takiplerde nüks saptanmaması nedeniyle gerçek negatif olarak kabul edildi. Kalan 9 bölge ise 2 olguya aitti. Olguların sonraki PET-BT'lerinde bu alanlarda yeniden pozitif lenf nodları izlenmesi ve klinik gidişle korele edildiğinde progresif hastalık kabul edilen bu olgularda negatif tutulum yalancı negatiflik ile uyumlu olarak değerlendirildi.

BT de negatif, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre pozitif hastalık bölgesi ise 6 taneydi. Bir olguda biyopsi sonucuyla, diğerlerinde ise klinik veriler eşliğinde BT nin yalancı negatifliği, metabolik değerlendirmenin ise gerçek pozitifliği lehine değerlendirildi.

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde BT, SUVmax değeri ve Deauville kriterlerine göre yapılan değerlendirmede sensitivite sırasıyla % 56.2, % 72.7, % 72.7; spesifisite % 71.4'er; doğruluk sırasıyla % 58.9, % 70.7, % 70.7; pozitif prediktif değer sırasıyla %90, % 88.8, % 88.8; negatif prediktif değer ise sırasıyla % 26.3, % 35.7 ve % 35.7 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 20: NHL tanılı hastalarda tedavi yanıtı değerlendirmede nodal bulguların değerlendirme metoduna göre dağılımı

NHL Tedavi Yanıtı Değerlendirme	Metabolik Değerlendirme (PET) (+)	Metabolik Değerlendirme (PET) (-)
BT (+)	20 2 YP 18 GP	-
BT(-)	6 BT:YN PET:GP	14 5 GN 9 YN

GN: Gerçek negatif, GP: Gerçek pozitif, YN: Yalancı negatif, Yp: Yalancı pozitif

4.1.5 Remisyon Sürecinde Karşılaşılan Kuşkulu Bulgular

6-15 aylık remisyon sürecindeki 7 HL olgusunun kontrol USG tetkikinde kuşkulu lenf nodları görülmesi üzerine yeniden evreleme endikasyonu ve/veya remisyonun 12. ayında kontrol amaçlı yapılan PET-BT tetkiklerinde kuşkulu hipermetabolik lenf nodları izlendi. 5 olguda SUVmax değerleri 6.2-13.8 arasında değişen hipermetabolik, bazıları subsantimetrik boyutlu servikal lenf nodları ve 3'ünde aynı zamanda SUVmax değerleri 13.2-18.7 arasında değişen ve hipertrofik görünümlü hipermetabolik Waldeyer tutuluğu gözlemlendi. Bu hastalardan 2'sinde US lenf nodlarını reaktif özellikte değerlendirdi ve 6 aylık takip sürecinde ek patolojik bulguya rastlanmadı. Bir olguda nazofarinal biyopsi, bir olguda tonsillektomi sonrası lenfoid hiperplazi saptandı. Bir olguda ise servikal lenf nodunun eksizyonel biyopsi sonucu EBV enfeksiyonu ile uyumluydu. Başka bir çocuğun PET-BT tetkikinde bilateral inguinal yerleşimli, kısa aksı 1 cm'ın büyük ölçülen, SUVmax değeri 13.8 hesaplanan, hipermetabolik lenf nodları saptandı; ancak USG korelasyonunda bu lenf nodları reaktif nitelikte değerlendirildi ve 6 aylık takip sürecinde progresyon saptanmadı.

NHL tanılı bir olgunun remisyonunun 10. ayında kontrol amaçlı çekilen PET-BT tetkikinde servikal bölgede 1cm den büyük kısa aksa sahip, SUVmax değeri 20.6 hesaplanan lenf nodu izlendi ve yapılan biyopsi sonucu reaktif hiperplaziyle uyumluydu. Aynı olgunun 11 ay sonra USG'sinde patolojik lenf nodu izlenmesi üzerine yeniden evreleme amacıyla yapılan tetkikinde SUVmax:14 olan hipertrofik nazofaringeal doku ve SUVmax:12 olan yeni gelişmiş hipermetabolik lenf nodu gözlemlendi ve yapılan nazofarinal doku biyopsi sonucu lenfoid doku hiperplazisi ile uyumlu olarak sonuçlandı.

4.2 Ekstranodal Tutulum Alanları

2 kür kemoterapi sonrası interim değerlendirme endikasyonu ile yapılan 10 PET-BT tetkikinde toplam 5 ekstranodal hastalık bölgesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla yapılan 34 tetkikte ise 15 ekstranodal hastalık alanı saptanmıştır.

HL tanılı hasta grubunda interim endikasyonlu 10 PET-BT çalışmasında 4 hastada toplam 5 ekstranodal bölge tutulumu görüldü. 3 tanesi pulmoner, 2 tanesi ise Waldeyer tutuluşuydu. Tedavi bitiminde yanıt değerlendirilmesi amacıyla yapılan 17 PET-BT

tetkikinde ise 8 ektranodal bölge tutulumu izlendi. Bunlar 4 pulmoner, 1 Waldeyer halkası, 2 kemik ve 1 kas tutulumu idi.

NHL tanılı hastalarda 2 kür kemoterapi sonrası ara değerlendirme amacıyla yapılan 5 PET-BT çalışmasında extranodal bulgu izlenmedi. Tedavi sonu yanıt değerlendirmesi amacıyla yapılan 17 PET-BT tetkikinde ise 7 hastalık bölgesi tespit edildi. Bu tutuluşlardan 3 tanesi Waldeyer halkasında, biri akciğer parankiminde, biri subkutan dokuda, biri karaciğerde diğeri ise parotisteydi.

Bu bulgular dışında HL tanılı hastalarda tedavi öncesinde evreleme endikasyonuyları kliniğimizde çekilmiş PET-BT tetkikinde pozitif olup, interim tetkikinde izlenmeyen 5 hastalık bölgesi (1 karaciğer, 2 kemik, 2 Waldeyer tutuluşu), tedavi sonunda yapılan değerlendirmede negatif izlenen 9 hastalık bölgesi (5 Waldeyer, 3 kemik, 1 karaciğer tutuluşu) mevcuttu.

4.2.1 Lenfomada Dalak Bulguları

Kliniğimizde evreleme amacıyla PET-BT tetkiki yapılmış 14 HL hastasından 7'sinde başlangıçta dalak tutulumu mevcuttu. Splenik infiltrasyon 2 olguda diffüz artmış FDG tutuluşu, 3'ünde BT'sinde net sınır vermeyen fokal hipermetabolik odaklar, 1 hastada hipermetabolik ve hipodens lezyonlar şeklinde kendini göstermekteyken, bir olgunun PET-BT'sinde dalak normal görünümde olup, batın USG'sinde izlenen hipoekoik lezyonlar nedeniyle dalak tutuluşu pozitif olarak değerlendirilmişti. Diğer 6 olgunun 4'ünde USG'de hipodens oluşumlar izlenirken, bir olguda splenomegali dışında dalak parankimi normal görünümdeydi. Sonuç olarak 6 dalak tutuluşundan PET-BT'nin saptayamayıp BT'nin saptadığı 1 olgu, tam tersi ise gene 1 olgu mevcuttu.

NS HL tanılı bir olgumuzun (olgu no:5) tedavi öncesi evrelemesinde dalak tutuluşu mevcut değildi. Ancak tedavi yanıtı değerlendirme amacıyla çekilen PET-BT'sinde karaciğere oranla ılımlı diffüz dalak FDG uptake'i ve klinik olarak enfeksiyon lehine değerlendirilen pulmoner ve lenf nodu tutuluşları mevcuttu. G-CSF tedavisi almadığı bilinen olgu tedavi sonrası remisyon sürecine girdi ve 14 aylık izleminde nüks hastalık saptanmadı.

Evreleme PET-BT tetkiki yapılan 3 NHL olgumuzdan hiçbirinde dalak tutuluşu saptanmamıştı. İki olguda tedavi sırasında diffüz splenik FDG uptake'i ve diğer nodal

tutuluşlar izlendi. Ancak bu olguların G-SCF tedavisi alıp alamadığına ilişkin klinik bilgiye ulaşamadı. Bir olgu progresif hastalık nedeniyle halen tedavi almaktayken, diğer olgu yaygın progresif lenfoma nedeniyle ex oldu.

4.2.2 Lenfomada Akciğer Bulguları

NS HL tanılı bir olguda (olgu no:4) büyüğü 1.1 cm olan ve ılımlı FDG tutuluşu gösteren (SUVmax:3) nodül yanısıra nonmetabolik milimetrik boyutlu birkaç adet parankimal nodül mevcuttu. Tedavi sonrası yapılan PET-BT değerlendirmesinde bu nodüller boyutsal ve metabolik gerileme gösterdi ve sonrasındaki PET-BT tetkiklerinde saptanmadı. Olgunun 21 aylık takip sürecinde nüks hastalık lehine herhangi bir bulgu izlenmedi. Tedavi sonrası bulguların gerilemesi nedeniyle tedavi öncesi lenfoma tutuluşu lehine değerlendirildi.

NLP HL tanılı bir olguda (olgu no:7) ise FDG tutuluşu göstermeyen, büyüğü 0.5 cm boyutunda multipl nodüller mevcuttu ve tedavi bitimindeki PET-BT tetkikinde bu nodüller boyutsal regresyon gösterdi. Yeniden evreleme amacıyla takip sürecinde çekilen PET-BT görüntülerinde ise pulmoner patoloji izlenmedi. Olgu klinik remisyonda kabul edildi 10 aylık takip sürecinde nüksle uyumlu bulgu saptanmadı.

NS HL tanılı bir olguda (olgu no:5) izlenen hipermetabolik pulmoner parankimal değişiklikler kontrastlı diagnostik BT ve klinik bulgular eşliğinde değerlendirildi ve enfeksiyon lehine yorumlandı. Tedavi bitiminde çekilen PET-BT tetkikinde bulguları sebat etse de, diğer tüm nodal bulguları gerileyen hasta klinik remisyonda kabul edildi ve akciğer grafisiyle sık takibe devam edildi. 14 aylık takip sürecinde nüks düşündürecek bulgu izlenmedi.

Diğer pulmoner tutuluş NS HL tanılı bir olguda (olgu no:12) görüldü. Tutulum; evreleme PET-BT bulgularına göre boyutsal regresyon göstermiş ve metabolik tam yanıt vermiş akciğer kitlesi şeklindeydi. Bu sonuç elde edildikten sonra hastaya OKİT yapıldı. Ancak bu hasta dış merkez takipli olduğundan sonraki klinik bilgilerine ulaşamadı.

4.2.3 Lenfomada Kemik Bulguları

NS HL tanılı bir olguda (olgu no:18) kostalarda multipl hipermetabolik sklerotik-litik paternde lezyonlar izlendi. Bu hasta tedavi altında progrese olan, klinik olarak da kemik

tutuluşu desteklenen bir olguydu. Bu çocukta aynı zamanda gluteus minimus yerleşimli hipermetabolik hipodens bir muskuler tutuluş alanı da mevcuttu. Lenfoması progrese olan olgu tanısının 14. ayında ex oldu.

MC HL tanılı bir hastada (olgu no:19); evreleme PET-BT tetkikiyle birlikte değerlendirildiğinde iyileşmiş kemik lezyonu lehine düşünülen ve artmış FDG tutuluşu göstermeyen sklerotik bir vertebra lezyonu izlendi. Bu hasta tetkik sonrası klinik remisyonda kabul edildi ve 13 aylık takip sürecinde olguda nüksle uyumlu herhangi bir bulgu izlenmedi.

NS HL tanılı ve başlangıçta kemik tutuluşu izlenen iki olguda (olgu no:4-6), interim ve tedavi sonu PET-BT tetkiklerinde bu bulgular tamamen regrese oldu ve 21'er aylık takip sürecinde olguda nüks düşündürecek bulgu izlenmedi.

Bir olguda (olgu no:15) başlangıçta sakrumda BT komponentinde dansite değişikliğinin eşlik etmediği hipermetabolik odak izlense de, bu bulgu MRG tetkikiyle dışlandı ve tedavi sonrası PET-BT'sinde de izlenmedi.

4.2.4 Lenfomada Waldeyer Halkası Bulguları

NS HL (olgu no:5) ve MC HL (olgu no:2) tanılı iki olgunun interim tetkikinde waldeyer halkasında artmış FDG tutulumu mevcuttu. Ancak olguların kliniğimizde evreleme amacıyla ve tedavi bitiminde çekilen PET-BT' lerinde bu bulgunun olmayışı veya tutulumu simetrik özellikle hipertrofinin eşlik etmesi, klinik ve ultrasonografik verilerde dönem dönem enfeksiyöz bulguların oluşu tutulumun reaktif/enfeksiyöz kaynaklı olduğu kanısına vardırırdı. Ortalama 13 aylık takip sürecinde nüks düşündürecek bulgu izlenmedi.

NS ve MC HL tanılı 4 hastada (olgu no: 6-9-10-14) evreleme amaçlı kliniğimizde yapılan PET-BT tetkiklerinde Waldeyer tutulumu izlenmişti. Ancak bu dört olgunun interim ve/veya tedavi yanıt değerlendirme endikasyonlu tetkiklerinde bu bulgu izlenmedi ve klinik remisyondaki olguların 4-22 aylık izlem sürecinde nüks hastalık lehine herhangi bir bulgu saptanmadı.

DBBHL tanılı remisyon sağlanamayan bir olgunun (olgu no:21) tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla uygulanan 5. PET-BT tetkikinde yeni gelişen waldeyer tutulumu saptandı. Olgunun tedavi altında birçok odaktan progrese olan hastalığı mevcuttu ancak

waldeyer halkasındaki hipermetabolizmaya ilişkin histopatolojik korelasyon yapılamadı. Hastaya uygulanan metronomik tedavi hala devam etmektedir.

4.2.5 Lenfomada Diğer Extranodal Tutuluşlar

NS HL tanılı bir olguda (olgu no:6) başlangıçta karaciğer tutuluşu izlenmişti, ancak interim ve tedavi sonu PET-BT tetkiklerinde bu bulgu tamamen regrese oldu ve 22 aylık takip sürecinde olguda nüks düşündürecek bulgu izlenmedi.

T hücreli NHL tanılı bir olgunun (olgu no:25) 2. relaps sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla çekilen PET-BT tetkikinde karaciğerde yeni gelişen hipermetabolik hipodens odaklar izlendi. Diğer nodal/extranodal alanlarda da progresyonu mevcut olgu tanısının 20. ayında ex oldu.

Burkit lenfoma tanılı bir olgunun (olgu no:24) hastanemizde evreleme endikasyonu ile çekilen PET-BT'sinde bilateral böbrek tutulumu mevcut olup, interim değerlendirmesinde bu alandaki patolojik bulguların tamamen gerilediği gözlemlendi. Tedavi bitiminde yapılan PET-BT tetkikinde de rezidü hastalık lehine bulgu izlenmeyen hastanın 18 aydır klinik remisyonda olduğu saptandı.

NK/T hücreli NHL tanılı bir olgunun (olgu no:28) PET-BT tetkikinde subkutan dokuda FDG tutulumu mevcuttu ve nüksle uyumlu değerlendirilerek tedavisine devam edildi. Olgunun tedavisi halen devam etmektedir.

4.3 Timik Hiperplazi Bulguları

Olgu grubu içerisinde klinik remisyon sürecinde olan ancak tedaviye yanıt değerlendirilmesi, yeniden evreleme veya kontrol endikasyonlarıyla yapılan tetkikinde anterior mediastende öncesinde olmayan ılımlı/artmış FDG tutuluşu gösteren ve timik hiperplazi lehine yumuşak doku kitlesi saptanan hastalar incelendi. 10 hastada bir önceki PET-BT tetkikinde olmayan veya eskisine göre belirginleşen timik doku saptandı. Olguların timik dokudan ölçülen SUVmax değerleri 1.6-6.3 (4.2 ± 1.4) arasında değişmekteydi. Ve bu

hastaların 2.5-27 aylık (15.1 ± 8.4) takip süreçlerinde nüks lenfomayı düşündürecek hiçbir bulgu saptanmadı.

4.4 Klinik Remisyonadaki Olgularda Waldeyer Dokusu

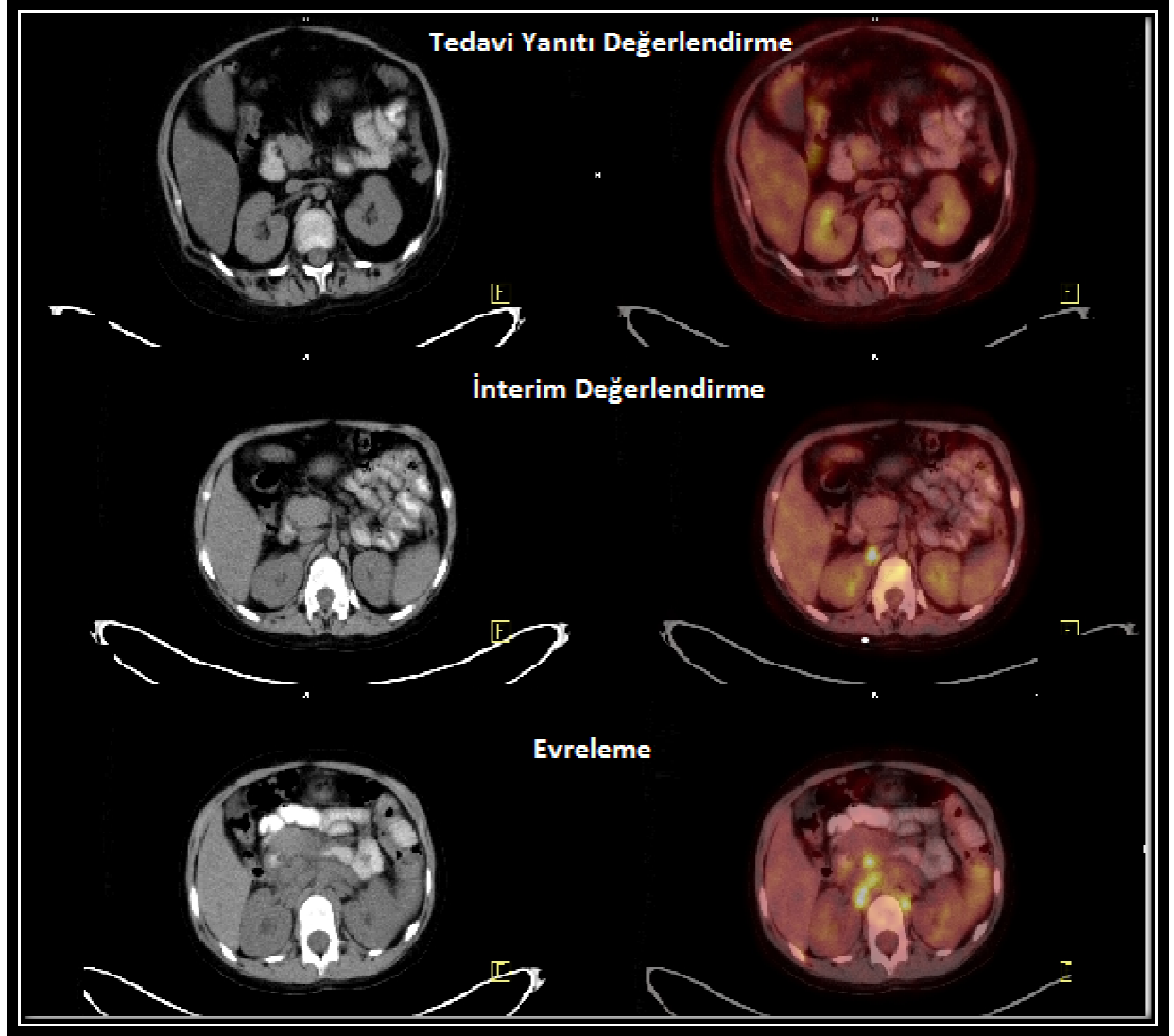
Klinik remisyonunda olduğu bilinen 19 hastanın tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, yeniden evreleme veya kontrol amaçlı yapılan 31 PET-BT tetkikinde Waldeyer halkası FDG tutulumu değerlendirildi. Nazofaringeal alanın SUVmax değerleri 7.5-16.3 arasında, tonsilla palatinaların SUVmax.değerleri ise 5.0-15 arasında değişmekteydi.4-30 aylık takip sürecinde olguların hiçbirisinde nüks hastalık gelişmedi.

4.5 Klinik Remisyonadaki Olgularda Splenik Doku

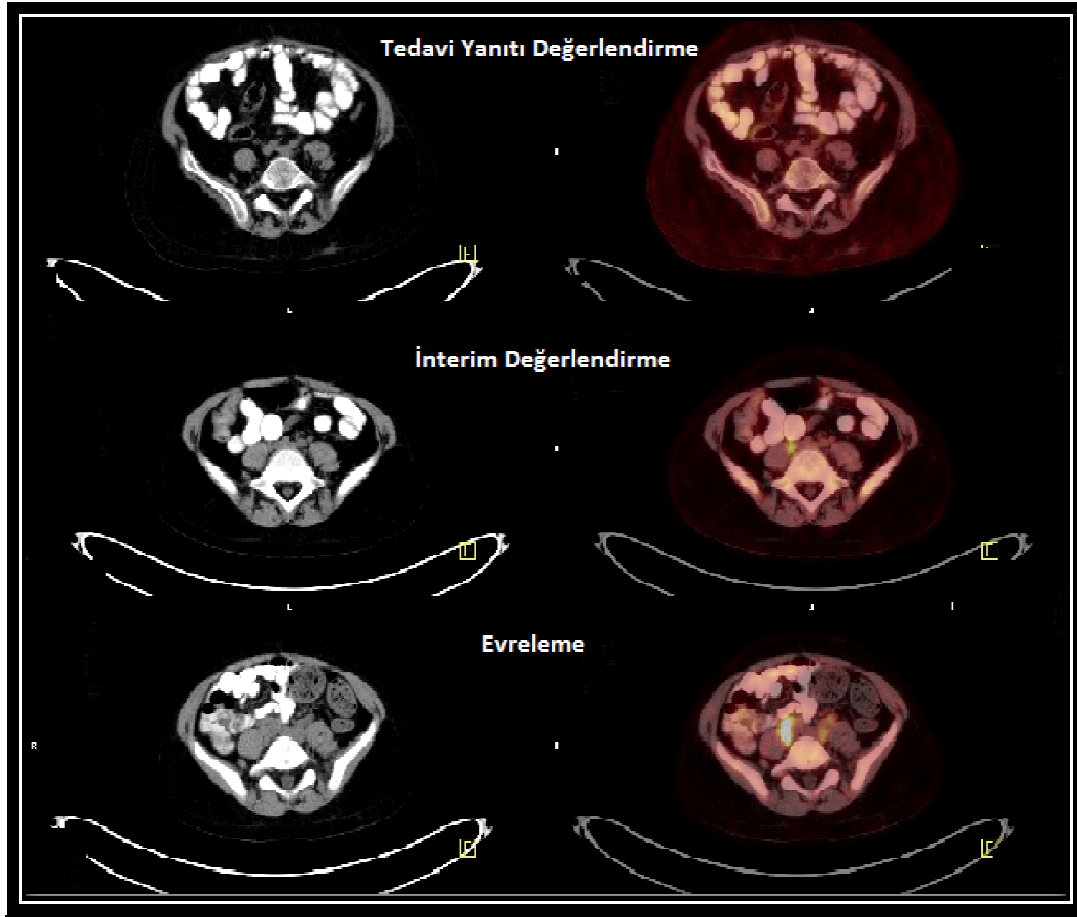
Klinik remisyonunda olduğu bilinen 19 hastanın tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, yeniden evreleme veya kontrol amaçlı yapılan 31 PET-BT tetkikinde karaciğer ve dalak FDG tutulumları değerlendirildi. Ölçülen SUVmax değerleri karaciğer için: 1.8-5.2, dalak için: 1.4-4.4 dalak/karaciğer SUVmax. Oranı (DKO) ise 0.5-1.6 arasında değişmekteydi. Oranı 1'in üstünde olan iki olgu mevcuttu. Bir olguda (olgu no:8) lenf nodundan biyopsiyle kanıtlanan EBV enfeksiyonu mevcuttu ve olgu lenfoma açısından klinik remisyondaydı. Diğer olguda ise (olgu no:7) 10 aylık takip süresince nüks hastalık saptanmadı.

5.ÖRNEK OLGULAR

Örnek 1:

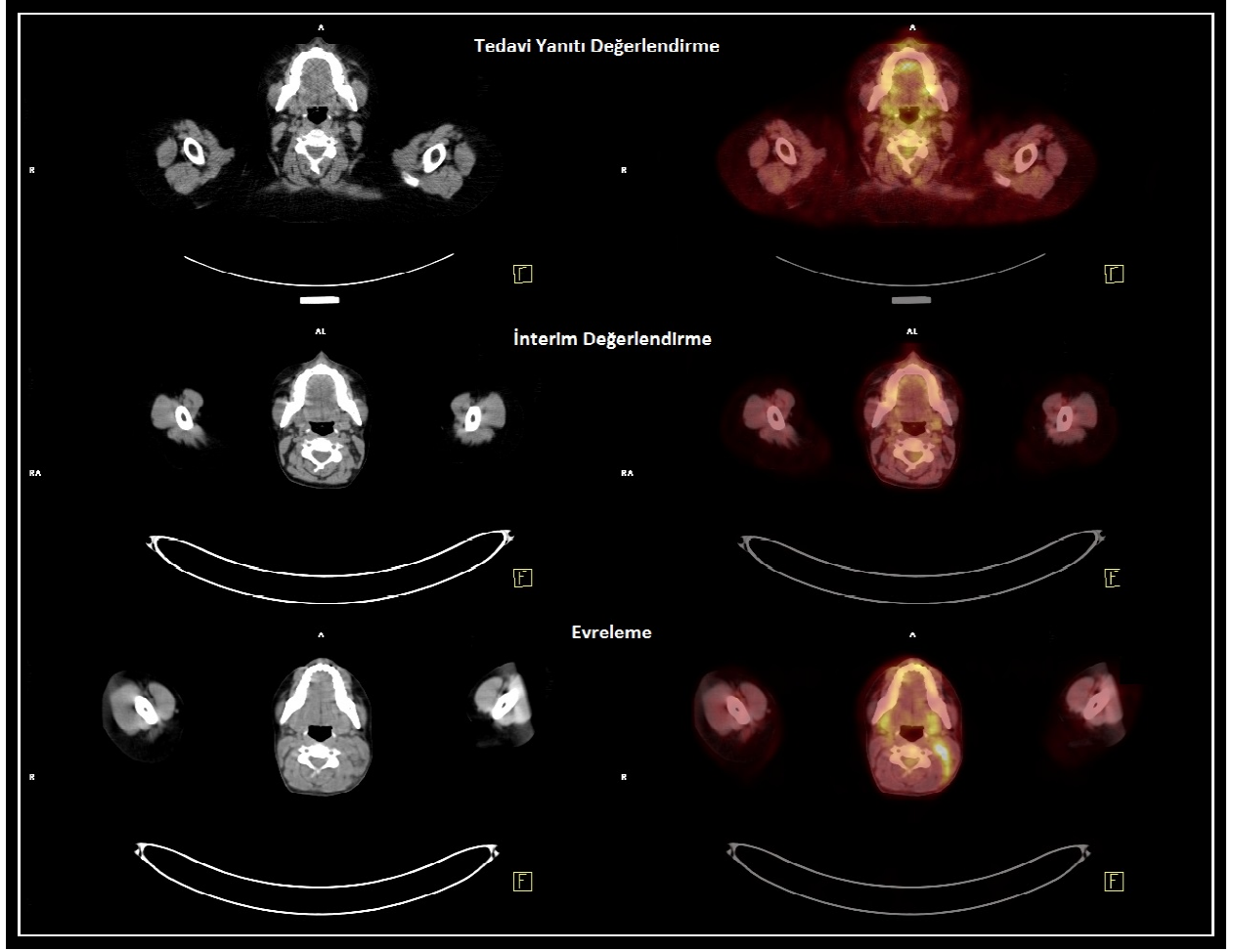


Olgu no 6: NS HL tanılı olgunun evreleme PET-BT tetkikinde infra/supradiafragmatik lenfoma tutuluşları izlenmektedir. 2 kür KT sonrası interim değerlendirmesinde abdominal yerleşimli birkaç adet lenf nodunda kısmi metabolik yanıt söz konusudur. Tedavi sonunda yapılan değerlendirmede patolojik FDG tutuluşu gösteren odak ayırt edilmemektedir .

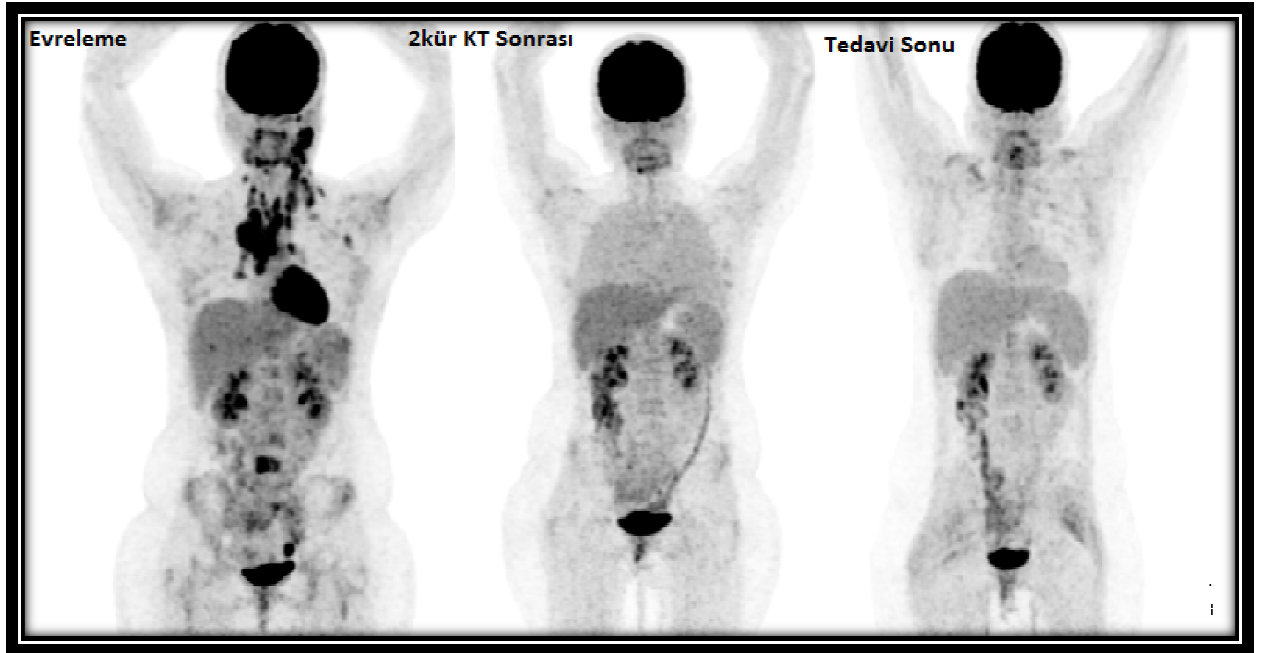
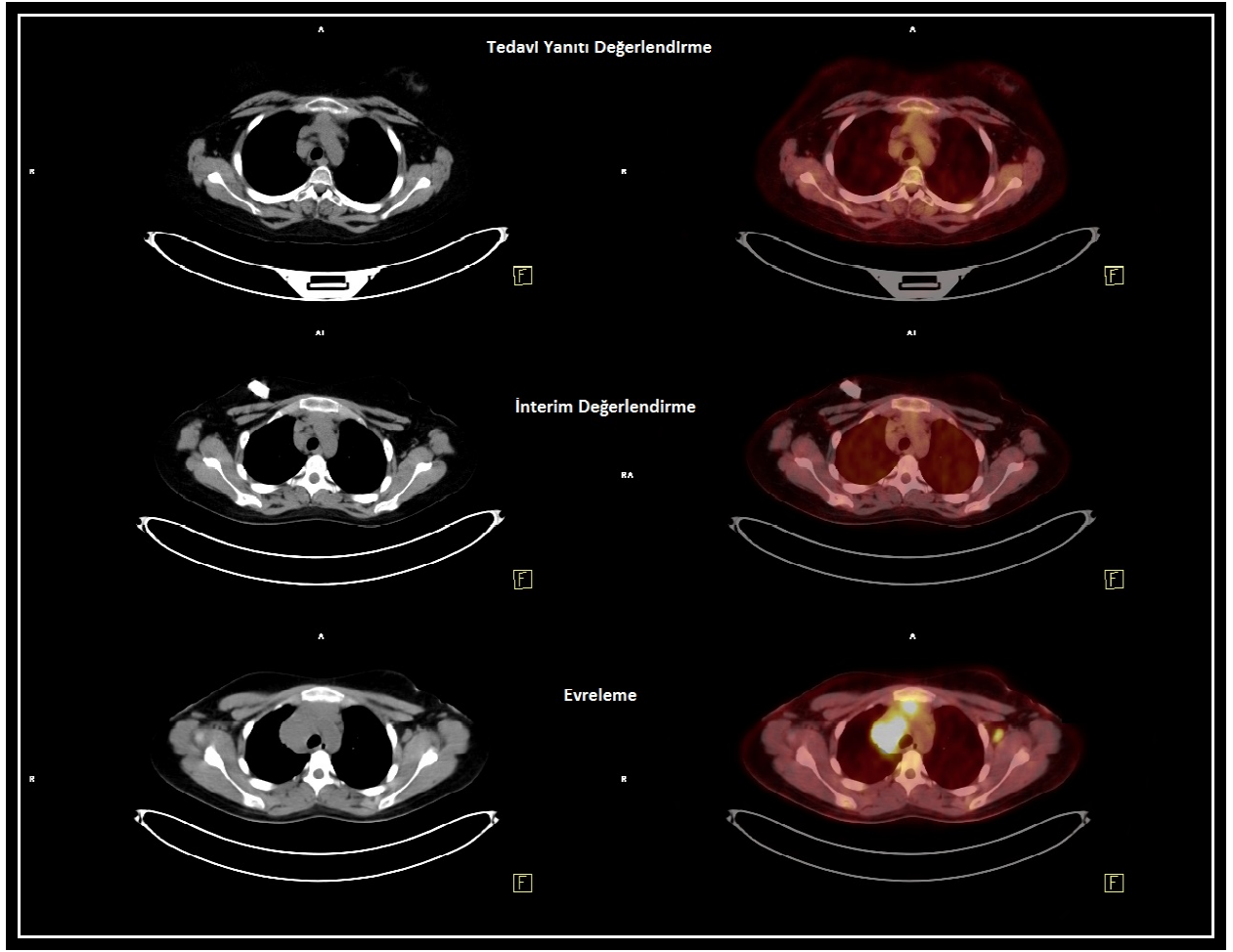


Örnek 1

Örnek 2:

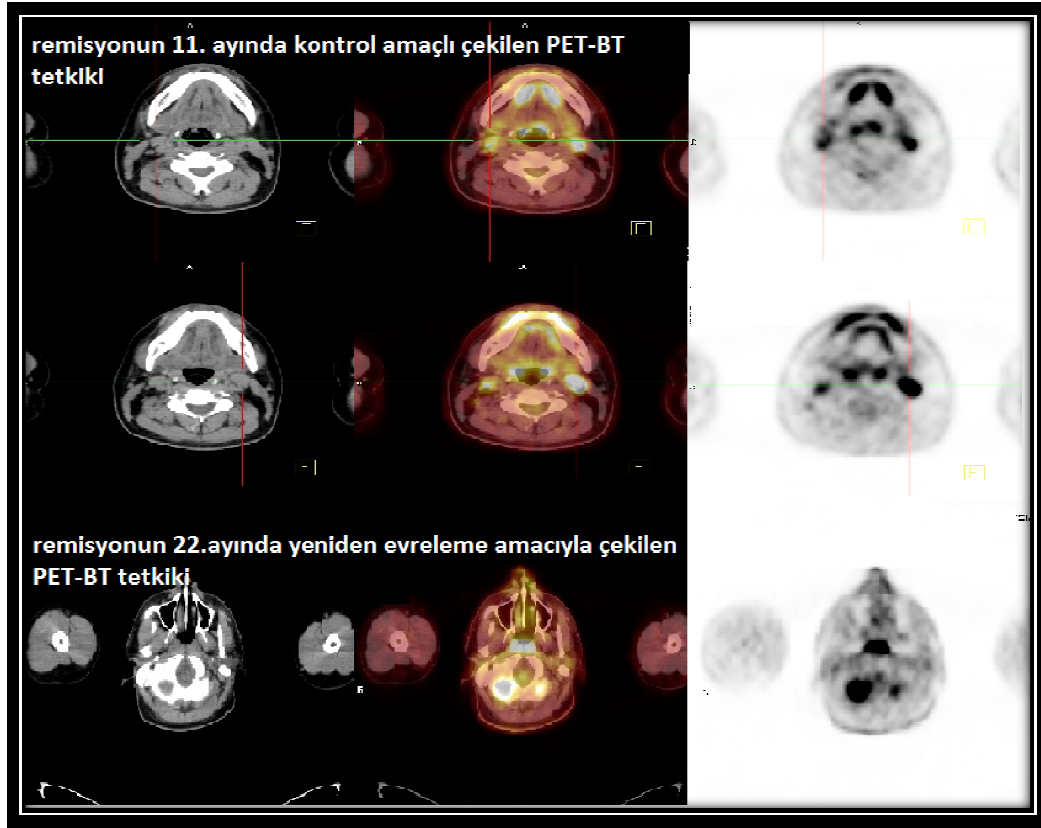


Olgu no 4: NS, HL tanılı olgunun evreleme amaçlı çekilen PET-BT tetkikinde supra/infradiafragmatik alanlarda multipl hipermetabolik lenfoma tutuluşları izlenmektedir. 2 kür KT sonrası yapılan interim ve tedavi sonu yapılan değerlendirmede patolojik aktivite gösteren odak ayırt edilmemiştir.



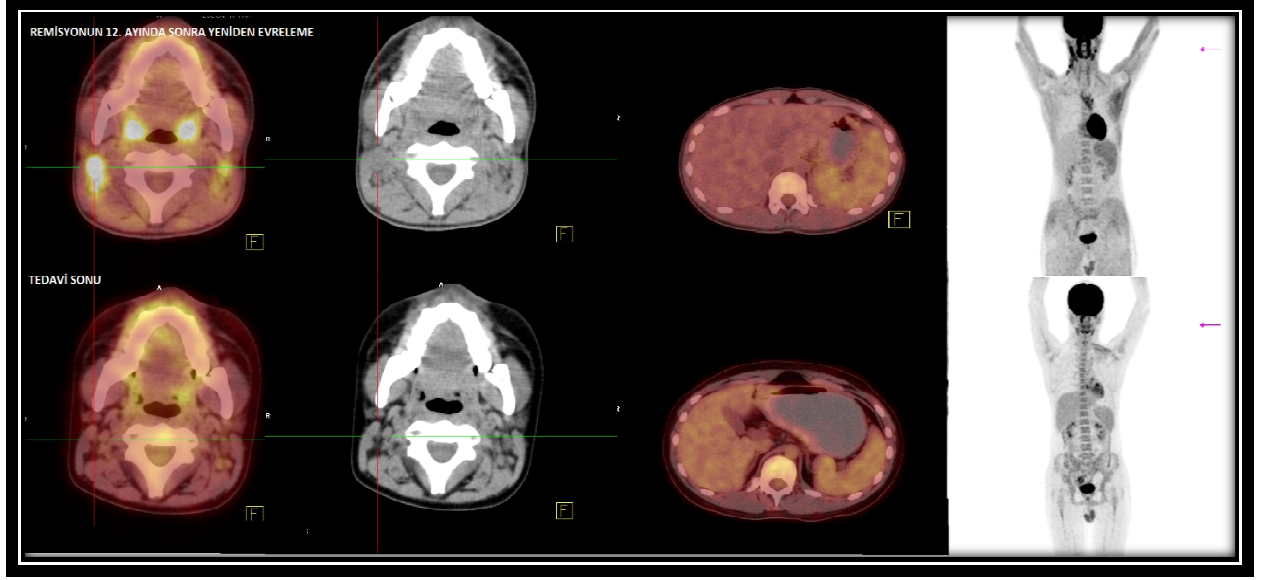
Örnek 2

Örnek 3



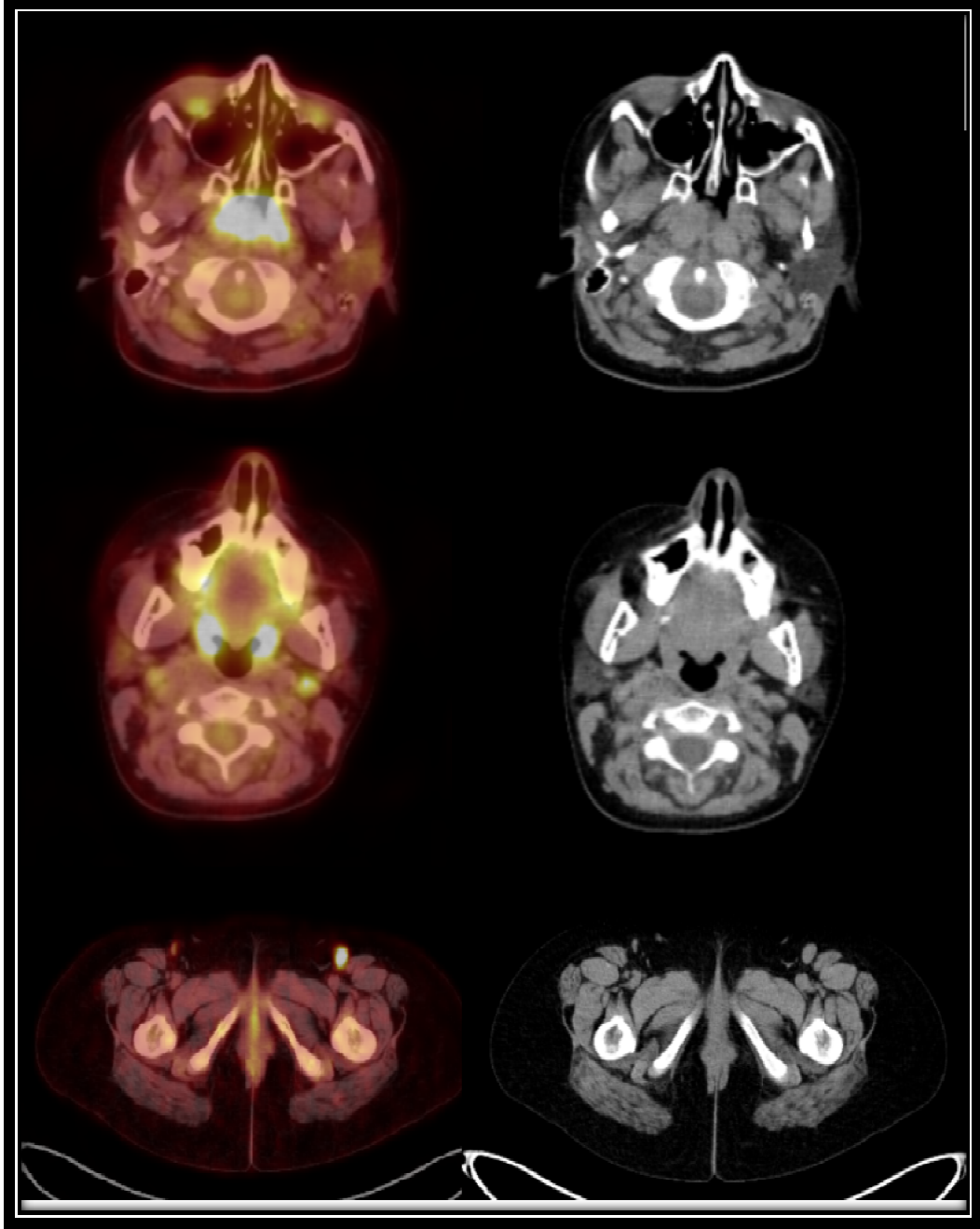
Olgu no 30: Anaplastik B hücreli NHL tanılı olgunun remisyonunun 11. ayında kontrol amaçlı çekilen tetkikinde olgunun tedavi öncesi primer hastalık bölgesinde izlenen hipermetabolik lenf nodlarından alınan İİAB sonucu nonspesifik reaktif hiperplazi ile; sonrasında USG’de şüpheli LAP görülmesi üzerine yapılan tetkikte izlenen hipermetabolik nazofaringeal alandan yapılan biyopsi sonucu lenfoid doku hiperplazisi ile uyumluydu.

Örnek 4



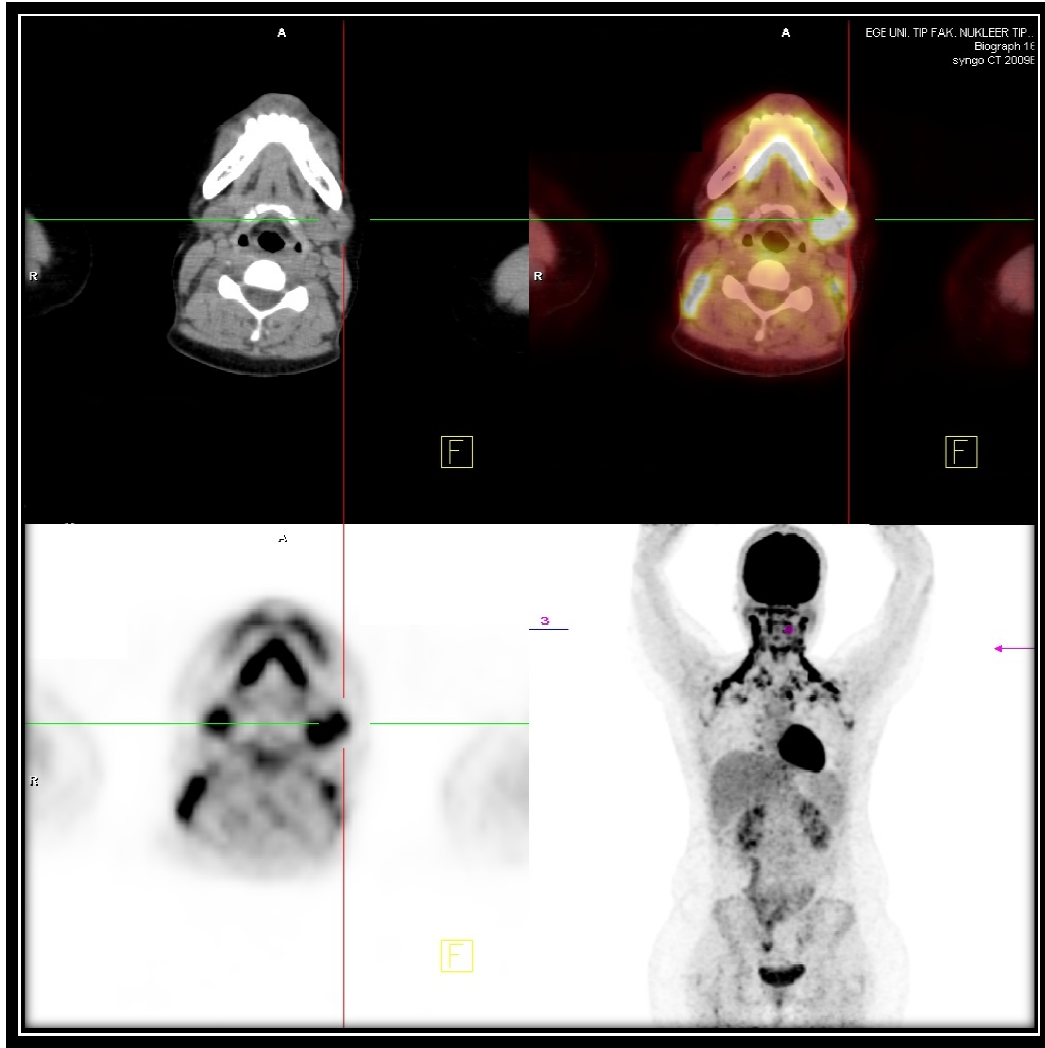
Olgu no 8: NLP,HL. Tedavi sonrası remisyonun 12. Ayında boyunda şişlik ile başvuran hastanın USG'sinde (primer bölge dışında bir alanda) LAP saptanması üzerine yeniden evreleme amacıyla PET-BT tetkiki çekildi (Dalak/Karaciğer SUVmax:1.6). LN Bx sonucu EBV enfeksiyonu ile uyumlu olarak sonuçlandı.

Örnek 5



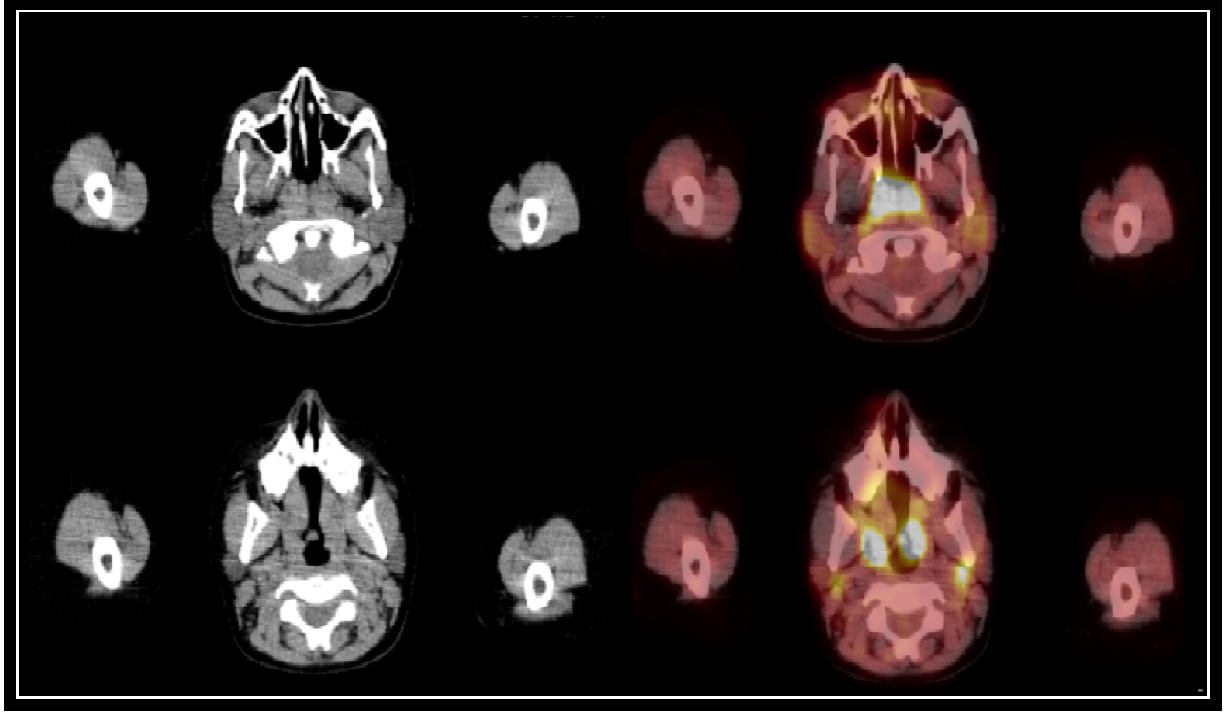
Olgu no 7: NLP HL. Remisyonunun 4. Ayında kontrol USG’de sağ supraklavikuler LAP saptanması üzerine yeniden evreleme amaçlı PET-BT tetkikinde tedavi öncesi primer bölgelerin dışında yerleşimlerde hipermetabolik LAP’lar izlendi. Yapılan boyun-inguinal USG’de lenf nodları reaktif olarak değerlendirildi. Olgu remisyonunun 12. ayında, tedavisiz izlemi devam ediyor.

Örnek 6



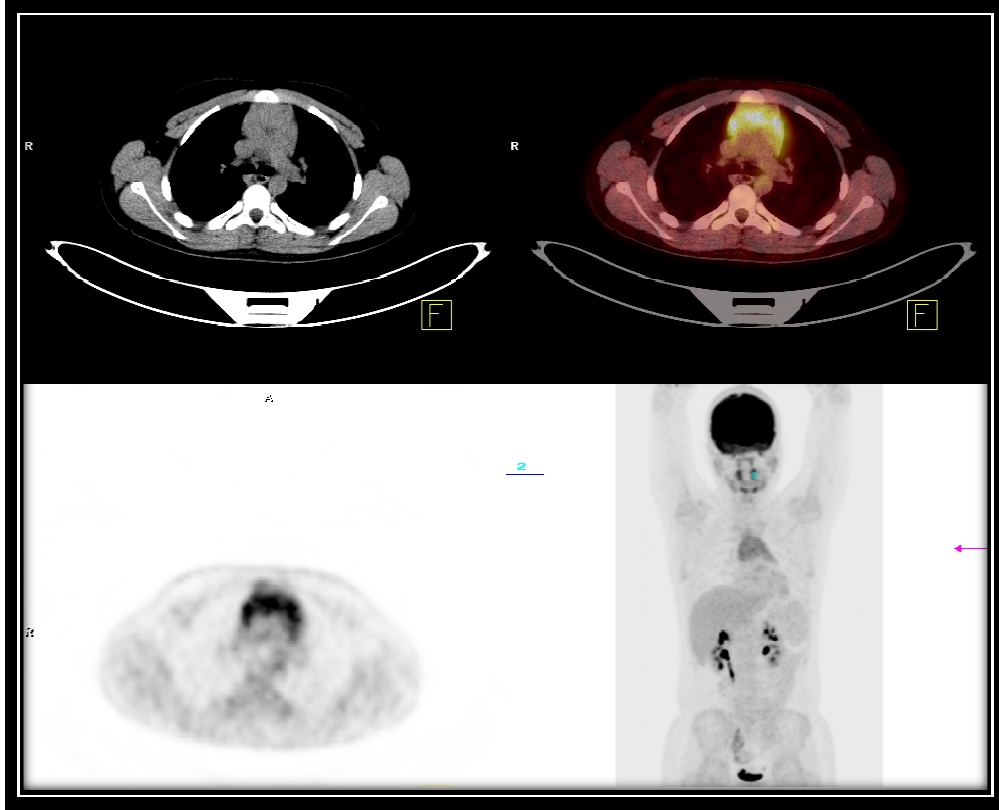
Olgu no 4: NS,HL. Remisyonun 12. Ayında kontrol amaçlı çekilen tetkikinde tedavi öncesi primer tutulum alanlarından olmayan sol submandibuler alanda hipermetabolik LAP saptandı. Boyun USG’de reaktif lenf nodları izlendi. Olgu remisyonunun 26. ayında.

Örnek 7



Ölgu no 6: NS,HL. Remisyon sürecinin 8. ayında kontrol amaçlı çekilen PET-BT tetkikinde tedavi öncesi PET-BT’inde tutulum izlenen alanlardan waldeyer halkası ve sol servikal lojda hipermetabolik görünüm mevcut. Olgunun yapılan nazofaringeal biyopsi sonucu lenfoid doku hiperplazisi ile uyumlu geldi. Olgu 13 aydır tedavisiz izlemde.

Örnek 8



Olgu no 26: DBBH- NHL. Remisyonunun 14. Ayında USG’de kuşkulu lenf nodu izlenmesi üzerine çekilen tetkikinde tedavi sonrası PET-BT’sinde olmayan hiperplazik timus dokusu izlenmekte. Olgunun 22 aydır tedavisiz izlemi sürmekte.

6. TARTIŞMA

Lenfoma ülkemizde pediatrik maligniteler içerisinde lösemilerden sonra ikinci sırada (% 20-30) gelmektedir (1). Lenfomaların % 40'ını Hodgkin Lenfoma, % 60'ını ise NonHodgkin Lenfoma oluşturur (9). Yetişkin HL grubunda Noduler Sklerozan tip daha baskınken, pediatrik olgularda Mikst Selüler ve Noduler Sklerozan tip hakimiyeti paylaşırlar (117,118). Çocuklarda NHL ise yetişkin hastalığından bir takım farklılıklar gösterir; yüksek dereceli tipler (Burkitt, lenfoblastik, anaplastik büyük hücreli ve büyük B hücreli lenfoma) daha sık görülmekte olup, daha çok diffüz paternde ve sıklıkla extranodal tutulumlarla, kemik iliği ve merkezi sinir sistemi yayılımlarıyla karşımıza çıkarlar (119). Bu nedenledir ki tanı sonrası evreleme ve tedavi yanıtının doğru değerlendirilmesi kritik öneme haizdir. Ayrıca pediatrik grupta tedavinin uzun dönem yan etkilerinin önlenmesi açısından uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi önemlidir.

Yetişkinlerde lenfoma tedavisinde F18 FDG PET-BT en uygun görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Tanı sonrası evrelemede, interim değerlendirmede, tedavi sonunda yanıt değerlendirmede ve takipte rekürrens kontrolünde sağladığı katkılar birçok literatürde dökümanite edilmiştir (120-124). Ancak literatürde pediatrik lenfoma ile ilgili data oldukça kısıtlıdır. Her ne kadar F18 FDG tutuluşu hastanın çocuk ya da yetişkin olmasına göre değişmese de, yukarıda bahsedilen farklılıklardan dolayı lenfoma yönetiminde PET-BT kullanımı olgunun yetişkin ya da pediatrik yaş gurubunda olmasına göre değişiklik göstermektedir.

Pediatrik lenfoma tedavisinde PET-BT'ye ilişkin literatürde yer alan bir çok makalede PET/PET-BT görüntüleri konvansiyonel tetkiklerle kıyaslanmakla birlikte (112,125-131,133), PET-BT nin PET ve BT komponentlerinin birbiriyle kıyaslandığı az da olsa birkaç çalışma mevcuttur (132).

Çalışmamızda lenfoma tanılı çocuk olgularda, tedavi sonrası hastalıklı bölgelerin tesbiti ve tedavi yanıtının belirlenmesinde, BT'den elde edilen anatomik bilgi, FDG PET-BT görüntülemekten elde edilen SUV max değeri ve FDG PET görüntülerinin görsel verileri karşılaştırılarak bu yöntemlerin hastalıklı alanların belirlenmesindeki etkinliği araştırılmıştır.

HL hastalarında interim PET-BT bulguları incelendiğinde tanısız olmayan BT komponentinin spesifisitesi %64.4, NPD'i %100, doğruluğu %64.4 bulunmuştur. PET-BT

görüntülerinde görsel (Deauville kriterleri) ve SUVmax değerleri baz alınarak nodal tutulum alanları incelendiğinde ise her iki yöntem için spesifisite %77,7, NPD %100 doğruluk ise %77.7 saptanmıştır. Bu sonuçlar interim PET-BT incelemenin rezidü hastalığı göstermekte BT'ye göre daha yüksek spesifisiteye sahip olduğunu desteklemektedir. Literatürde 34 HL tanılı çocuk hastada, 2 kür kemoterapi sonrası çekilen interim PET-BT'nin BT ve PET komponentlerinin ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışmada; PET için pozitif prediktif değer %67, negatif prediktif değer %89; BT komponenti için pozitif prediktif değer %35, negatif prediktif değer ise %100 olarak bulunmuştur (132). Bu çalışmada BT için elde edilen NPD bizim çalışmamızla benzerdir (%100), PET (SUVmax ve Deauville) görüntülerden hesapladığımız NPD'in daha yüksek olması (%100 vs % 89) ise olgularımızın biri hariç hepsinin tedavi sonrası remisyona girmiş olması sebebiyle YN verimizin olmamasından kaynaklanmaktadır. Benzer nedenle elimizde gerçek pozitif verilerin olmaması sensitivite ve PPD'in hesaplanamamasına yol açmıştır.

Furth ve ark. nın 40 HL tanılı pediatrik hasta grubuyla yaptığı prospektif bir çalışmada FDG-PET, interim tedavi yanıtı değerlendirme açısından konvansiyonel görüntüleme tetkikleri ile (BT, MRG, USG) karşılaştırılmış ve interim değerlendirmede PET için sensitivite, spesifisite, PPD, NPD, doğruluk değerleri sırasıyla % 100, % 68, % 14, % 100, % 70; konvansiyonel tetkikler için ise % 100, % 3, % 5, % 100 ve % 8 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede ise bu değerler PET için sırasıyla; % 100, % 78, % 25, % 100 ve % 79, konvansiyonel tetkikler için ise % 50, % 11, % 4, % 75 ve % 14 olarak saptanmıştır (125). Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında HL tanılı olgularımızın interim değerlendirmesinde metabolik görüntüleme (SUVmax ve Deauville) için spesifisite (% 77.7 vs % 68) NPD (% 100 vs % 100), doğruluk (% 77.7 vs % 70) değerleri ile BT için spesifite (% 64.4 vs % 68), NPD (%100 vs % 100) bu çalışmayla benzer hesaplamıştır. Tedavi sonrasında yapılan görüntülemelerde ise PET için spesifisite (% 95.6 vs % 78) ve PPD (% 50 vs % 25), doğruluk (% 95.8 vs % 79) daha yüksek, NPD (% 100 vs % 100) benzer değerlerde bulunmuştur. Sonuç olarak Furth ve ark. bizim çalışmamızla ortak görüşte olup, PET tetkikini hem interim hem tedavi sonu değerlendirmede, birçok yetişkin HL olgusuna ait datayla da uyumlu olarak konvansiyonel yöntemlere üstün bulmuştur. Ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yalancı pozitif olarak kabul edilen olguların, sonrasında RT aldıkları için belki de gerçek pozitif olabilecekleri ve RT sonrası remisyona girmiş olabilecekleri ihtimalinin akılda tutulması gerekliliğine değinmişlerdir.

Tablo 21: Literatürde yer alan çalışmaların güncel çalışmamız ile karşılaştırılması.

	Hasta sayısı (n)	Endikasyon	Değerlendirme Metodu	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
Güncel Çalışma	19 HL nodal	interim	BT	-	64.4	-	100	64.4
			SUV	-	77.7	-	100	77.7
			Deauville	-	77.7	-	100	77.7
		TY	BT	100	74.13	11.7	100	75
			SUV	100	95.6	50	100	95.8
			Deauville	100	95.6	50	100	95.8
	11 NHL nodal	interim	BT	60	-	42.8	-	33.3
			SUV	40	100	66.6	57.1	66.6
			Deauville	40	100	66.6	57.1	66.6
		TY	BT	56.2	71.4	90	26.3	58.9
			SUV	72.7	71.4	88.8	35.7	70.7
			Deauville	72.7	71.4	88.8	35.7	70.7
Ilivitzki ve ark.(2012)	34 HL	interim	BT			35	100	
			PET			67	89	
Bakhshi ve ark. (2011)	34 NHL	interim	KBT	77.8	45.5	36.8	83.3	
			PET-BT	77.8	54.5	41.2	85.7	
		TY	KBT	85.7	75	50	94.7	
			PET-BT	75	75	33.3	94.7	
Riad ve ark. (2009)	45HL 6NHL	interim	KM	83	66.6	25	96.7	68.6
			PET-BT	100	97.7	85.7	100	98
	29HL 13NH	TY	KM	55.5	57.5	26.3	82.6	57.1
			PET-BT	100	90.9	75	100	92.8
Furth ve ark (2009)	40 HL	interim	KM	100	3	5	100	8
			PET	100	68	14	100	70
		TY	KM	100	78	25	100	79
			PET	50	11	4	75	14

BT: Bilgisayarlı Tomografi, KBT: Kontrastlı BT, KM: Konvansiyonel Metodlar.

Riad ve ark.'nın 152 pediatrik Hodgkin ve Nonhodgkin lenfoma grubuyla yürüttüğü retrospektif çalışmada, 51 hasta (45 HL, 6 NHL) interim PET-BT, 42 hasta (29 HL, 13 NHL) ise tedavi sonu PET-BT ile değerlendirilmiş ve her iki gruptaki PET-BT tetkikleri de konvansiyonel görüntüleme metodlarıyla kıyaslamıştır (112). İki - 3 kür kemoterapi sonrası interim değerlendirmenin yapıldığı grupta konvansiyonel görüntülemenin spesifitesi, doğruluğu, NPD'i, PET-BT görüntülemenin ise NPD'i bizim bulgularımızla benzer, PET-BT'nin doğruluk ve spesifitesi ise bizim çalışmamızdan yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın muhtemel başlıca sebepleri, bizim çalışmamızda hastalıklı bölgelerin hasta bazında değil lezyon bazında değerlendirilmiş olması ve hasta sayımızın görece daha az olmasıdır. Tedavi sonu değerlendirmede ise HL grubumuzda PET tetkikinin spesifitesi, NPD'si ve NHL grubumuzda ise BT'nin sensitivitesi ve doğruluğu Riad'ın PET-BT' deki sonuçlarıyla koreledir. Diğer sonuçlarımızdan bazıları Riad'ın çalışmasına göre düşük bulunmuş olsa da, sonuç olarak metabolik görüntülemenin BT'ye üstünlüğü her iki çalışmada da ortak görüştür. HL ve NHL olgularımız arasında farklılık diğer çalışmada Hodgkin ve Nonhodgkin olgularının karma olarak değerlendirmeye alınmış olmasıdır. Ayrıca NHL'da her iki çalışmada konvansiyonel yöntemlerin PPD'sii, morfolojik görüntülemenin aktif hastalık-fibrotik doku ayrımını yapamamasından dolayı düşük saptanmıştır. Riad ve ark.'nın çalışması PET-BT'nin erken tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemli katkısının bulunduğunu, pediatrik hastalarda pek de nadir olmayan rezidü kitlelerin karakterizasyonunda oldukça spesifik olduğunu belirtmekte ve PET-BT'nin tedavi sırasında ve sonrasında rezidü hastalığın saptanmasında konvansiyonel görüntüleme metodlarına üstünlüğünü vurgulamaktadır.

NHL tanılı olgularda interim PET-BT verileri incelendiğinde BT komponentinin sensitivitesi % 60 iken metabolik değerlendirmenin sensitivitesi (SUVmax ve Deauville kriterleri) % 40 bulunmuştur. Çalışmamızda tek bir olguda, bir hastalık bölgesinde, BT'nin pozitif kabul ettiği lezyon metabolik olarak negatif değerlendirildiği için bu farklılık ortaya çıkmaktadır. Hasta sayımızın az olması nedeniyle, tek bir diskordan bölge bu denli farklılığa yol açabilmektedir. NHL'da metabolik değerlendirmenin spesifitesi ise mükemmel bulunmuştur (%100). Ayrıca metabolik görüntüleme hem doğruluk, hem de PPD değerleri açısından BT'ye üstün bulunmuştur (Doğruluk için BT ve metabolik değerlendirme sırasıyla % 33.3, % 66.6, PPD için ise sırasıyla % 42.8, % 66.6).

HL tanılı çocuklarda tedavi sonu FDG PET-BT verileri incelendiğinde BT ile metabolik değerlendirme kriterlerine (SUV max değeri ve Deauville kriterleri) göre belirlenen spesifite sırasıyla % 74.13, %95.6, sensitivite iki yöntem için de % 100, doğruluk sırasıyla % 75, %

95.8, NPD % 100'er, PPD ise sırasıyla %11.7 ve %50 olarak bulunmuştur. Sonuçlar tedaviye yanıtın belirlenmesinde metabolik görüntülemenin BT'ye üstün olduğunu vurgulamaktadır. Levine ve ark. 34 HL tanılı pediatrik olguyla yürüttükleri retrospektif çalışmada, tedavi sonrası PET görüntüleme için bulgularımızla benzer sonuçlara ulaşmışlardır (sensitivite: % 100 vs % 100, spesifite: % 84 vs % 95.6; NPD: % 100 vs % 100), (134). PPD'si literatürdeki diğer pediatrik çalışmalarla korele bir şekilde düşük saptanan (% 11) bu çalışmada, PPD düşüklüğü, FP tetkik sayısının pediatrik grupta timus, fizyolojik kas tutulumu gibi yanıltıcı faktörlerle daha sık karşılaşılmaması nedeniyle yüksek oluşuna, bir diğer ihtimalle de pediatrik HL olgularında relapsın daha seyrek görülmesine bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda ise PPD'in daha yüksek (% 50) saptanması, günümüzde FP tuzakları konusunda nükleer tıp hekimlerinin daha tecrübelenmiş olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca pediatrik HL'da rekürrens oranının yetişkinlere oranla düşük oluşu hala geçerli bir faktördür.

NHL tanılı olgularda tedavi sonu FDG PET-BT bulguları incelendiğinde metabolik değerlendirme kriterlerinin BT'ye oranla daha sensitif (% 72.7 vs % 56.2) olduğu ancak NPD ve PPD'nin benzer olduğu sonucuna varılmıştır.

Literatürde pediatrik hasta grubunda yürütülen ve bizim araştırmamız ile benzer sonuçlara ulaşan bu çalışmaların güncel çalışmamızdan farkı, yanıt değerlendirmelerinin lezyon bazında değil de hasta bazında yapılmış olması, vaka sayısının daha yüksek olması ve hepsinde nodal+ekstranodal bulguların birarada değerlendirilmiş olmasıdır. Bu farklılıklara rağmen bizimkisi dahil birçok çalışma, lenfoma tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET/PET-BT'yi BT'ye üstün bulmaktadır.

Metodolojik farklılık bazı bulgularımızın literatüre oranla daha düşük çıkmasına neden olmuştur. Ancak çalışmamız pediatrik lenfoma olgularında literatürde az sayıda yayın mevcut olan semikalitatif (SUVmax) ve vizüel değerlendirmenin karşılaştırıldığı ve Deauville kriterlerinin tedavi yanıtı değerlendirmede de kullanıldığı bir çalışmadır.

İnterim ve tedavi sonu verileri genel olarak incelendiğinde nodal lenfoma tutulumunun değerlendirilmesinde; Deauville kriterleri ile SUVmax-değerine göre yapılan değerlendirme birebir aynı sonucu vermiştir. Bulgularımız her iki metodun da güvenle uygulanabileceğini desteklemektedir ve her iki yöntemin de tedavi sonu rezidü hastalık saptanmasında güvenilir sonuçlar verdiği gösterilmiştir. BT ile elde edilen morfolojik anormalliklerinin her zaman aktif hastalığın güvenilir bir bulgusu olmadığı bilinmektedir. Tedavi sonu değerlendirmede

rezidüel doku saptanan % 30-60 hastada biyopsi sonuçları ancak % 10-20 oranında pozitif çıkmaktadır ve bunların da % 18'inde relaps gelişmektedir (148). Bizim serimizde de BT ile kalıntı doku saptanıp metabolik açıdan tam yanıt gözlenen gerek HL gerekse NHL'lı olgular bulunmaktadır. Bulgularımız metabolik görüntülemenin rezidü hastalık/fibrotik-skarlı doku ayırımında BT'den üstün olduğunu, ancak en doğru değerlendirmenin hem PET hem BT görüntülerinin birlikte uygulanmasıyla elde edileceğini desteklemektedir.

Pediyatrik lenfomada en sık gözlenen extranodal tutulum alanları dalak, kemik/kemik iliği, akciğer ve karaciğerdir. NHL' da extranodal tutulumun daha sık olduğu bilinmektedir. NHL tanılı çocukların yaklaşık % 70'i GİS, kemik iliği ve SSS'ni tutan extranodal hastalıkla birlikte ileri evrede yakalanmaktadır. Kemik iliği tutulumu NHL' da % 30-50 olguda görülmekteyken, HL'da (% 4) oldukça seyrek (135,136). HL'da ise %26 olguda dalak tutulumu, %17 olguda pulmoner tutulum, daha az oranda da diğer extranodal sahalara rastlanmaktadır (9). Primer nodal hastalıktan uzak extranodal tutuluş söz konusu olduğunda hastalık evresi III veya IV olarak kabul edilmektedir. Ancak primer extranodal hastalığa sahip olguların evre I veya II'ye girebilme şansı vardır (144). Glass ve ark.'nın 91.306 olguyla yaptığı araştırmada lenf nodlarından kaynaklanan NHL olgularının daha çok ileri evre hastalıkla karşımıza çıkarken (% 55.8, evre III ve IV), primer extranodal ve lenf nodu dışı alanlardan kaynaklanan hastaların daha erken evrede tanı aldığı (% 64.7 evre I, % 74 evre II) saptanmıştır (145).

Yetişkin olgu grubunda extranodal hastalığın saptanmasında PET-BT'nin sensitivitesi % 88, spesifitesi % 100, BT'nin ise sırasıyla % 50 ve % 90' dır (57). Ömür ve ark.'nın 110 (35 HL, 75 NHL) yetişkin lenfoma hastası ile yaptığı bir çalışmada evreleme sırasında extranodal tutulumlar değerlendirilmiş ve PET-BT ile kontrastlı diagnostik BT sonuçları karşılaştırılmıştır. 62 hastada toplam 137 extranodal tutulum bölgesi saptanmış; bu lezyonlardan % 70'i hem PET-BT hem kontrastlı BT' de saptanırken, % 30'u sadece PET-BT'de diffüz-nonfokal tutulumlar olarak kendini göstermiştir (131). Benzer şekilde Moog ve ark.'nın çalışmasında BT'nin saptayamadığı ancak PET pozitif 24 lezyondan 14'ü verifiye edilmiş; 9 bölge kemik iliği, 3 bölge dalak tutulumu, 2 bölge ise diğer extranodal tutuluşlarla uyumlu olarak bulunmuştur. PET negatif olup BT'nin saptadığı 7 lezyondan 5'i ise diğer tetkiklerle BT'nin yalancı pozitifliği lehine kanıtlanmıştır (137).

Chiaravallotti ve ark. 40 yetişkin HL hastasıyla yürüttüğü bir çalışmada düşük doz BT - PET ile kontrastlı BT ile yapılan PET tetkiklerini karşılaştırmışlardır. PET/Düşük doz BT ile

26 extranodal bölge, PET/kontrastlı BT ile 28 extranodal bölge saptanmış olup, iki yöntemin de evrelemede birbirine üstün olmadığı ve evrede değişikliğe sebep olmadığı sonucuna varmışlardır (138).

Bizim çalışmamızda HL tanılı 4 hastada pulmoner tutulum saptandı. İki olguda tedavi sonrası bu lezyonların gerilemesi nedeniyle bulgular lenfoma tutulumu ile uyumlu bulundu. Bir olguda ise PET-BT tetkikinde izlenen hipermetabolik pulmoner parankimal değişiklikler kontrastlı toraks BT tetkiki ve klinikle korele edildi ve enfeksiyöz infiltrasyon lehine değerlendirildi. NHL tanılı olgularımızda ise lenfomatöz pulmoner tutuluşa dair bulgu saptanmadı.

Lenfoma hastalarında akciğerde lenfomatöz veya enfeksiyöz infiltrasyonun ayrımı kimi olguda oldukça güç olmaktadır. Ayrıca literatürde lenfomanın akciğer tutuluşu söz konusu olduğunda yetişkin çalışmalarında Hodgkin-Nonhodgkin açısından birbiriyle zıt sonuçlar karşımıza çıkabilmektedir. Sun ve ark. pulmoner tutuluş bulgularıyla tanısı konan 79 yetişkin lenfoma hastasını retrospektif olarak incelemiş ve toraks BT'lerinde 49 (% 62) olguda bilateral, 23 (% 29), olguda unilateral akciğer tutuluşu saptamıştır. Kalan 11 vakada (% 14) ise mediastinel tutuluştan bahsedilmiştir. 50 hastada akciğerdeki bulgular; nodul ve kitleler, infiltrasyon ve konsolidasyon, diffüz buzlu cam dansiteleri veya retiküler değişiklikler ve plevral effüzyon şeklinde tanımlanmıştır ve bu bulgulardan en az ikisinin birarada izlendiği bildirilmiştir (140). Tek bir merkezin 10 yıllık pediatrik lenfoma datalarının retrospektif olarak incelendiği bir araştırmada ise akciğerde lenfoma tutuluşunun daha çok Hodgkin tipte olduğu, rezolusyonla uğramayan pnömoni ve kavitasyonların izlendiği, pulmoner parankimal infiltrasyon mevcut bir çocukta lenfomadan şüphelenilmesi gerektiği vurgulanmıştır (141).

Uluslararası Harmonizasyon Projesine göre tedavi öncesi kanıtlı pulmoner lenfoması olmayan hastalarda mediastinel BP aktivitesini aşan ve BT de ≥ 1.5 cm yeni nodul saptandığında bu bulgu lenfoma açısından sadece fikir verici olabilir. Ancak < 1.5 cm boyutlu nodullerde FDG uptake i güvenilir olmadığından rezidüel lenfoma dışlanamaz. Başlangıçta lenfomanın pulmoner tutuluşu olmayan ve tedavi sonrası (tedavi sonu veya interim değerlendirmede) bilinen tüm hastalık sahalarında tam yanıt kanıtlanmış hastalarda, yeni gelişen pulmoner noduller boyut/uptake den bağımsız olarak negatif kabul edilmelidir, çünkü bu lezyonlar yüksek olasılıkla enfeksiyöz/inflamatuvar lezyonlardır denmektedir (143).

Bizim olgularımızda ve diğer çalışmalarda da görüldüğü gibi lenfomanın pulmoner tutuluşu çok seyrek olarak karşımıza çıkmasa da, mevcut olduğunda birçok şekilde kendini gösterebilmekte, özellikle sık enfeksiyon geçiren pediatrik olgularda enfeksiyonla sıklıkla karışabilmektedir. PET tetkiki tek başına bu ayrımı yapmada yetersiz kaldığından BT ile birlikte değerlendirilmesi leyonların natürü konusunda daha aydınlatıcı olmaktadır. Ayrıca uygun tedavi sonrası BT ve grafi takipleri ile klinik gidiş bu konuda yol gösterici olmaktadır.

Pediatrik HL' da kemik tutuluşu % 2 oranında görülmektedir (9). Kemik ağrısı ile prezente olan olguların çoğunda nonosseoz lezyonlarla kemik tutuluşu eş zamanlı görülmektedir. NHL'da da kemik tutuluşu oranlarının benzer olduğu (4) bilinmekteyse de, Bakhsi ve ark.'nın çalışmasında bu oran % 13.6 olarak bildirilmiştir (142). Bizim araştırmamızda ise 5 HL hastasında kemik tutuluşları izlenirken NHL tanılı olgularımızda (n=11) evreleme veya tedavi sonrası osseoz tutuluş lehine bulgu gözlenmedi. Sonuç olarak HL için kemik tutulum oranımız (5/19, % 26.3), genel olgu grubumuzda ise (5/30, %16.6) olarak hesaplandı.

En yaygın kemik lenfoması primer veya sekonder farketmeksizin DBBHL'dır. Primer osseoz NHL'lar appendikuler iskeletten veya aksiyel iskeletin yassı kemiklerinden köken alırken, sekonder osseoz lenfomalar daha çok aksiyel iskelet'i (kafatası, kolumna vertebralis, kostalar ve pelvis) tutar (144). Bizim çalışmamızda 5 olgunun da osseoz tutuluşlarının yanısıra nodal hastalığının da bulunması nedeniyle primer/sekonder ayrımı yapılamamıştır. Olgularımızda vertebra (n=2), kosta (n=2), pelvis (n=1), femur(n=1) tutulum sahaları olarak gözlenmiştir. Even-Sapir ve ark.'nın bir çalışmasında yetişkin HL olgularının % 10-25 kadarında sekonder kemik tutulumunun bulunduğu bildirilmiştir. Osseoz lenfomanın radyolojik görüntüleme bulguları nonspesifik olmakla birlikte genellikle agresif paternde bir kemik destrüksiyonunu yansıtmaktadır. Osseoz lenfoma tutuluşu görülen dört olgumuzda da PET-BT görüntülerinde hipermetabolik litik-sklerotik paternde tutulumlar izlenmiştir. Lezyonun osteoblastik veya metabolik aktivitesinin belirlemek hastalığının natürünün saptanmasında daha yararlı olabilmektedir (144). Bu açıdan malign lenfomanın kemik tutuluşunda FDG PET'nin konvansiyonel kemik sintigrafisine göre daha sensitif ve spesifik olduğu kanıtlanmıştır (147).

Tüm yaş gruplarında dalak tutuluşu HL'da yaklaşık % 35, NHL'da ise % 15 civarında bildirilmektedir. Lenfomanın dalak tutuluşu diffüz splenomegaliye neden olabileceği gibi soliter/multipl nodüller şeklinde de kendini gösterebilir. Lenfoma tutuluşu saptanan dalak

normal boyutlarda da olabileceği gibi, her splenomegali lenfoma tutuluşu anlamına gelmemektedir. Lenfomatöz splenik tutuluşu olan olguların üçte birinde dalak normal boyutlardadır (158). Tutulum dalak hilusunda yerleşen lenfadenopati ile birliktelik gösterebilir (153). Tüm görüntüleme modalitelerinin özellikle diffüz infiltrasyon söz konusu olduğunda dalak tutuluşunu saptama oranı düşüktür. USG’de homojen splenomegali, genelde hipoekoik soliter veya multipl nodüler kitleler şeklinde izlenebilir (154). BT bulguları da tek başına splenomegali veya tek /multipl kontrastlanmayan nodüler kitleler şeklinde olabilirken kalsifikasyon odakları da görülebilir (152). Dalak tutuluşunu saptamada BT USG’den daha iyi olsa da, sensitivite yaklaşık % 40’da kalmaktadır (155). MRG da bu konuda BT ile benzer verimi sağlamaktadır. PET-BT’nin lenfomatöz splenik tutuluşu göstermekte BT’ye üstünlüğü bilinmektedir (156). FDG PET-BT’nin evreleme sırasında primer splenik infiltrasyonu saptamadaki doğruluğu neredeyse % 100 iken, BT % 57’lerde kalmaktadır (157). Ancak tedavi sonrası değerlendirmede, tedaviye sekonder gelişen splenik aktivasyona bağlı dalak değerlendirmesi limitlidir. Fizyolojik yanıtı ayırtmada FDG tutulum paternleri aydınlatıcı olabilmektedir. Örneğin karaciğer ve kemik iliğinden yüksek düzeyli ve diffüz özellikte FDG tutuluşu veya BT karşılığı olan ya da olmayan multipl hipermetabolik alanlar dalak tutulumu konusunda şüphe uyandırmalıdır (144). Kliniğimizde evreleme amacıyla PET-BT tetkiki yapılmış 14 HL hastasından 7’sinde başlangıçta dalak tutulumu mevcuttu. Splenik infiltrasyon 2 olguda diffüz artmış FDG tutuluşu, 3’ünde BT’inde net sınır vermeyen fokal hipermetabolik odaklar, 1 hastada hipermetabolik ve hipodens lezyonlar şeklinde kendini göstermekteyken, bir olgunun PET-BT’inde dalak normal görünümde olup, batin USG’sinde izlenen hipoekoik lezyonlar nedeniyle dalak tutuluşu pozitif olarak değerlendirilmişti. Sonuç olarak 6 dalak tutuluşundan PET-BT’nin saptayamayıp BT’nin saptadığı 1 olgu, tam tersi ise gene 1 olgu mevcuttu. BT ve PET-BT’nin dalak tutuluşunu saptamadaki doğruluğu, muhtemelen olgu sayısının oldukça düşük olmasından kaynaklanarak literatürde bahsedilenin aksine birbiriyle benzer saptandı.

Karaciğer FDG metabolizmasının referans olarak kullanımından yola çıkılarak, literatürde bazı çalışmalarda lenfomanın dalak tutulumunu değerlendirmek amacıyla dalak/karaciğer SUVmax oranı (DKO) hesaplanmıştır. Uluslararası Harmonizasyon projesine göre kemoterapi sonrası son 10 gün içerisinde G-CSF tedavisi almamış lenfoma olgusunda karaciğerden daha yoğun splenik FDG tutuluşu gözlenir ise lenfomanın dalak tutuluşu lehine değerlendirilmelidir. Bu durumda DKO’nun 1’in üzerinde olduğu durumlar splenik tutuluş lehine yorumlanabilir (143,170). Rini ve ark.’nın lenfomanın dalak tutuluşunu

değerlendirdikleri çalışmada splenik tutuluş olan hastalarda DKO 1.4-5.2 arasında değişirken, tutulumu olmayan iki olguda bu oran 0.8 hesaplanmıştır. Long ve ark.'nın splenik tutuluşu da olan 5 NHL hastasında yaptığı incelemede ise DKO 1.6-6.8 arasında değişmektedir (171). Bir diğer çalışmada ise remisyonda olduğu bilinen bir HL olgusunda PET-BT'de DKO 2.3 saptanmış ve daha sonra bu tutulum sıtma enfeksiyonuna bağlanmıştır. Tedavi sonrası ise DKO'nun 1.1'e gerilediği bildirilmiştir (172). Bizim çalışmamızda ise klinik remisyonda olduğu bilinen olguların takip PET-BT tetkiklerinden hesaplanan dalak ve dalak/karaciğer SUVmax oranları incelendiğinde D/K oranı 1' in üzerinde olan iki olgu mevcuttu. Olgulardan birisinde EBV enfeksiyonu saptandı. Diğer olguda enfeksiyon öyküsü olmamakla beraber, takiplerinde nüks bulgusu gözlenmedi.

Normal dalak dokusunda diffüz ılımlı artmış FDG tutuluşu fizyolojiktir. Dalak vücudun immun sisteminde önemli bir rol oynamakta, kapsülsüz bakterilerin temizlenmesi, inflamatuvar substansların (opsoninler vb.), immunglobulin M ve G antikorlarının üretimi, enfeksiyöz ajanların fagositozunda görev almakta ve lökosit gibi hücresel elemanların rezervuarı rolünü üstlenmektedir. Bu nedenle vücutta enfeksiyon varlığında dalağın glukoz kullanımı artar. FDG PET-BT'de dalak hipermetabolik görüldüğünde bu bulgu otomatik olarak enfeksiyon veya tümoral infiltrasyon lehine yorumlanmamalıdır (162,163). Ayrıca G-CSF tedavisine sekonder diffüz dalak hipermetabolizmasının da yaygın görülen bir bulgu olduğu da akılda tutularak, olgunun öyküsü bu açıdan mutlaka sorgulanmalıdır.

Yetişkin ve pediatrik lenfoma grubunda karaciğerin lenfomatöz tutuluşu, solid tümörlerin karaciğer metastazının aksine çoğunlukla dalakla birliktelik göstermektedir. Primer hepatik lenfoma NHL vakalarının % 0.016'sında, HL'da ise biraz daha az görülmektedir. Pediatrik HL'da % 2 olguda karaciğer tutulumu görülmekteyken, bu oran NHL'da biraz daha fazladır. Baskın histolojik subtip DBBHL'dır (151). Sekonder karaciğer tutulumu ise daha sık görülmektedir. Radyolojik tetkiklerde nonspesifik parankim anormallikleri veya karaciğer fonksiyon testi (AST,ALT,ALP vs) yüksekliği lenfomatoz infiltrasyonla korelasyon göstermemektedir. Hepatomegalisi mevcut hastaların % 50'sinde histolojik olarak lenfoma kanıtı bulunamamaktayken, normal karaciğer boyutuna sahip hastalarda yaygın lenfomatoz infiltrasyon söz konusu olabilmektedir (9). Hepatik infiltrasyon noduler veya diffüz formda görülebilmektedir. Geniş çaplı kitlelerdense küçük lezyonlar şeklinde kendini göstermekte ve sıklıkla portal veya retroperitoneal lenf nodlarıyla birliktelik göstermektedir (152). BT görünümü dalakla benzer özelliklerdedir. Ultrasonografik olarak ise hipoekoik/aneikoik noduler hepatomegali şeklinde kendini gösterebilmektedir. Ancak tüm görüntüleme

modalitelerinin karaciğer tutulumu saptamadaki doğruluğu, dalakta da olduğu gibi düşüktür. Kesin tanı ancak karaciğer biyopsisi ile mümkündür (9,149,150). PET-BT’de karaciğerin lenfomatöz tutuluşu, portal alanlardan orijin alan, komşu parankime oranla daha yüksek ve yamalı tarzda FDG tutuluşları şeklinde kendini gösterebilmektedir (144). Bizim çalışmamızda sadece bir olguda (NS HL) karaciğer tutuluşu izlenmiştir. Multifokal hipermetabolik hipodens kitlesel lezyonlar şeklinde kendini gösteren lenfomatoz infiltrasyon, literatürde de bahsedildiği gibi dalak tutulumuyla birlikte gözlenmiştir.

Böbrek çoğunlukla sekonder olarak tutulsa da, tüm yaş gruplarında sadece % 3 olguda primer renal lenfoma görülmektedir. Renal tutuluş çoğunlukla NHL’nın terminal fazında görülmektedir ve çocuklarda Burkitt lenfoma böbreği en sık tutan histolojik subtiptir. HL’ da ise bu durum nadiren görülmektedir. İnfiltrasyon 3 paternde görülebilmekte olup; bilateral multipl küçük nodüller (% 60-70) ve soliter kitle (% 5-10) şeklinde, hematojenoz yayılım veya lenf nodlarından komşuluk yoluyla (% 5-10) gelişebilmektedir (149,159). FDG’nin ekskresyon yolu olması nedeniyle böbrekler, lenfoma değerlendirilmesinde yalancı pozitif/negatif sonuçların sık karşılaştığı exranodal organlardır. PET-BT görüntülerinde renal lenfomatoz tutuluş; BT komponentinde lezyonun eşlik ettiği/etmediği, kortekste multipl fokal hipermetabolik odak şeklinde görülebilir. Komşuluğunda hipermetabolik lenf nodlarını görmek de yüksek ihtimalle söz konusudur (144). Bizim de çalışmamızda literatürle korele şekilde Burkitt lenfoma tanılı bir olguda; kontrastsız BT’de belirgin patolojik görünümün olmadığı, bilateral kortekste multipl hipermetabolik odaklar tarzında renal tutuluş görüldü ve tedavi sonrası PET-BT’inde bu patolojik görünüm geriledi.

Primer kutanoz lenfoma veya sekonder tutuluş sıklıkla NHL’da ve % 65’e yakını T-hücreli subtipde görülmektedir (144,160). PET-BT’ nin kutanoz T-hücreli lenfomanın evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde oldukça iyi metabolik ve anatomik bilgi sağladığı bildirilmiştir (161). Çalışmamızda bir olguda kutanoz tutuluş söz konusuydu ve NK/T hücreli NHL tanılı bu olguda remisyon sağlanmadı.

Waldeyer halkası nazofarinkste dil kökünde, tonsillerde ve yumuşak damakta yerleşmiş lenfoid doku ağını kapsar. Pediatrik lenfomada waldeyer tutuluşu yetişkinlere oranla daha nadir görülmekle birlikte, sıklıkla büyük B hücreli NHL’ da görülürken, HL nadiren bu alanı tutar. Lenfomatoz kitle tüm Waldeyer alanlarını tutabilir veya en sık olarak tonsilleri ve bunu izleyen bir şekilde nazofarinksi, dil kökünü tutar. BT’de kas yapılarla izodens, homojen submukozal kitle şeklinde ve sıklıkla servikal lenfadenopatilerle birlikte görülür. Waldeyer

halkasının ihtiva ettiği yoğun makrofaj ve lenfosit içeriği neticesinde fizyolojik veya reaktif FDG tutuluşunun izlenmesi kaçınılmazdır. Özellikle pediatrik yaş grubunda bu dokular daha aktif olduğundan, ayrıca sık üst solunum yolu enfeksiyonu yaşanmasından bu alanlarda yetişkin yaş grubuna oranla daha yoğun aktivite akümüasyonu gözlenebilmektedir (164) . Lenfoid dokudaki bu yoğun fizyolojik aktivite 6-8 yaş arasında pik yapar ve sonrasında azalır. Bu nedenlerden ötürü Waldeyer halkası özellikle lenfoma tanısı mevcut olduğunda tetkiki yorumlayan hekimi yorumlamada zora sokabilmektedir. Ancak bazı bulgular okuyucuya yol göstericidir. Aktivite tutuluşu ılımlı olduğunda, simetrik özellikteyse, eşlik eden anatomik bir anormallik söz konusu değilse, fizyolojik tutuluşu düşündürür (144). Çalışmamızda birçok olgunun dönem dönem çekilen PET-BT'lerinde waldeyer halkasında yoğun FDG tutuluşu ve BT'sinde simetrik veya asimetrik hipertrofik yumuşak doku görünümü izlenmiş olsa da, yeni geçirilmiş/geçirilmekte olan enfeksiyon öyküsü araştırıldığında ve klinikle korele edildiğinde hemen hepsi reaktif olarak yorumlanmıştır. Bu da pediatrik lenfoma olgularında waldeyer tutuluşunun daha seyrek oluşunu desteklemektedir. Ayrıca klinik remisyonda olduğu bilinen olgularımızın palatin tonsiller ve adenoid lojundan SUVmax ölçümleriyle yaptığımız ayrı bir değerlendirmede, SUVmax değerlerinin oldukça yüksek saptanabildiğini, hipertrofik yoğun hipermetabolik waldeyer dokusu gözlemlendiğinde direkt nüks/progresif lenfomatoz hastalık lehine değerlendirilmemesi gerektiği ve klinik korelasyonun bu konuda oldukça büyük önem arzettiği sonucuna vardık.

FDG PET-BT tetkikinde anterior mediastende timus ile uyumlu olabilecek kuşku aktivite tutulumu hastalığı yorumlamada sıkıntı yaratabilmektedir. Çocuklarda normal timusun şekli ve boyutu oldukça değişkendir. Yaşamın ilk dekatı boyunca timus, BT'de ılımlı konveks lateral sınırlara ve homojen atenuasyona sahiptir. Puberte sonrası 'ters V şekli' olarak da ifade edilen konkav sınırlı trianguler ve bilober bir şekle bürünür ve yağlı infiltrasyon nedeniyle hafif heterojen dansitede izlenir (165). Normal timus dokusu bazen komşu yapılara ılımlı kitle etkisi yaratacak kadar geniş olabilir ki bu durumda erken lenfoma tutuluşunu dışlamak amacıyla takip görüntüleme önerilmektedir (166). Patolojik bir timus genişlemiş, noduler, lobule görünümüne bürünür ve komşu yapıları belirgin şeklide distorsiyona uğratar. BT'de; lenfomatöz timus oldukça nonhomojen görünümündedir ve içerisinde nekroz ve kistik formasyona bağlı düşük atenuasyon gösteren alanlar içerir. Kalsifikasyon alanları ihtiva etmesi de olasıdır. Timik rebound ise myelosupresif tedavinin (kemoterapi) sonlandırılmasının ardından lenfoid dokunun reversibl, kendini limitleyen reaktif hiperplazisi neticesinde oluşur. Kemoterapi ve görüntüleme arasında geçen süreye bağlı olarak timik

hiperplazideki FDG aviditesi oldukça varyasyon göstermektedir. Tedavisi tamamlanan lenfoma hastalarında timik FDG tutuluşu birkaç hafta sonra tekrarlanan görüntülemelerde azalabilir veya kaybolabilir. Tedavisi biten çocuklarda 6-12 aylık sürede timik reboundun gözlenebileceği ve hatta tedavi sonrası 1 hafta içerisinde oluşabileceği bildirilmiştir (144,149,167). Timik reboundlu çocuklarda Ga-67 tutulumunun 60 aya kadar persiste edebileceği de bildirilmiştir (169). Brink ve ark. malign hastalığa sahip ve kemoterapi alan çocukların %75'inde artmış timik FDG tutuluşu rapor etmiştir (168). Başlangıçta anterior mediastende patolojisi olmayan hastalarda tedavi arasında ya da bitiminde bu alanda hipermetabolik yumuşak doku lezyonun görülmesi timik rebound kararında oldukça kolaylaştırıcı faktör olsa da, bu durum mediastinal kitlenin sık görüldüğü HL'da özellikle probleme yol açmaktadır. Tedavi sonrası ön mediastenki kitlenin rezidü hastalık mı, hiperplazik timus dokusu mu olduğunu ayırmak oldukça güçtür. Çalışmamızdaki olguların birçoğunda anterior mediastende artmış FDG tutuluşu gösteren yumuşak doku alanı izlense de, önceki çalışmada bu görünümün olmayışı, tipik timik doku anatomisi, diğer nodal/extranodal alanlarda yanıtın izlenmesi gibi faktörler göz önünde bulundurularak hepsi fizyolojik tutuluş olarak değerlendirilmiş ve takip sürecinde aksini düşündürecek bulgu izlenmemiştir.

Timik lezyonlarda SUVmax değerleri benign ya da malign olsun değişkenlik göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda etyoloji araştırmada anlamlı olabilecek SUVmax değerleri belirlenmeye çalışılmıştır. Brink ve ark.'nın pediatrik ve yetişkin olgu grubunda yürüttüğü bir çalışmada, kemoterapi öncesi pediatrik olguların %73'ünde timik FDG tutuluşu gözlenmiş olup bu olguların SUVmax değerleri 0 ile 2.7 arasında (1.84 ± 0.68) değişmekte iken tedavi sonrası %75 olguda timik uptake gözlenmiş ve SUVmax değerleri 0 - 3.8 (2.22 ± 0.93) arasında bulunmuştur (176). Yetişkin grupta ise tedavi öncesi timik tutuluş gözlenmemiştir, tedavi sonrası olguların ancak %5'inde izlenen timik SUVmax değerleri ortalama 2.74 ± 0.66 saptanmıştır. Bu grupta en büyük hastanın ise 25 yaşında olduğu bildirilmiştir. Gawande ve ark.'nın lenfoma veya diğer malignitesi mevcut 75 pediatrik olguda yaptığı çalışmada fizyolojik timus tutulumunu 2.00 ± 0.83 olarak hesaplamış, 3.4'ün üzeri SUVmax değerlerinde tümör rekürrensinden kuşkulunmak gerektiğini önerilmiştir (175). Bu bulguyu destekleyen birçok araştırmada 4'ün üzeri timik SUVmax değerlerinin malignite habercisi olduğunu öne sürmektedirler (176,177). Buna karşılık Jerushalmi ve ark., erişkin hastalarda rebound timik dokuda SUVmax değerlerini ortalama 3.8 (pik değer 7.3) olarak rapor etmişlerdir (178). Malignite tanısı konan ve kemoterapi sonrasında timik hiperplazi

saptanan iki erişkin olgudan birinde FDG SUVmax değeri 7.1, diğer olguda ise 7.8 olarak bildirilen literatür mevcuttur (179). Bizim çalışmamızda da remisyonda olduğu bilinen ve timik rebound saptanan olgularımızın SUVmax değerleri geniş bir aralıkta saptandı [SUV max:1.6-6.3, (4.2±1.4)]. SUV max değerine göre patolojik veya fizyolojik tutulum ayırımı yapılması güçtür ve bulgularımız literatürdeki farklı görüşleri desteklemektedir. Sonuç olarak hiperplazik timus dokusunun FDG tutuluşu oldukça varyasyon göstermekte olduğundan, morfolojik bulgular ve takip tetkikleri timik hiperplazinin tanınmasında oldukça önemli rol oynamaktadır. Pediatrik lenfoma olgularında, özellikle mediasten tutuluşunun daha sık görüldüğü HL'da, PET-BT görüntülemeye bir tuzak olarak timik reboundla sık karşılaşılsa da, diğer nodal/extranodal alanların tedaviye yanıtı, lezyonun anatomik ve metabolik görünümünün zaman içerisinde evolüsyonu ayrıca tanıya ışık tutabilir, çok arada kalınan vakalarda ise histopatolojik korelasyon söz konusu olabilir. Lakin oldukça yoğun ve/veya heterojen FDG tutuluşu söz konusuysa, timik veya diğer mediastinel hastalık kuşkusu mutlaka akılda tutulmalıdır.

Remisyon sürecindeki olgularımızın tedavi bitiminin ortalama 1. yılında kontrol amaçlı veya yeniden evreleme endikasyonu ile çekilen PET-BT tetkikleri değerlendirildiğinde bazı olgularda nüks hastalık düşündüren hipermetabolik nodal bulgular saptandı. Ancak bir kısmında biyopsi ile, bir kısmında ise takip görüntüleme tetkikleriyle lenfoma tutuluşu ekarte edildi. Reaktif lenfoid hiperplazi özellikle lenfomanın takip sürecinde probleme yol açabilmekte, FDG afinitesi nedeniyle PET-BT tetkikinde maligniteden ayırmak sorun olmakta, nüks kuşkusu doğurabilmektedir. Yağlı hilusun izlenmesi, kısa-uzun aks oranı gibi özellikler USG'de rol gösterici olsa da doğru tanıya yetersiz kalılabilmektedir. Klinik korelasyon ve görüntüleme metodlarının birlikte değerlendirilmesi yeterli olmadığında histopatolojik korelasyon veya risk düşükse klinik izlem ile lenfoma yönetimi mümkün olmaktadır.

7. SONUÇ

1. Lenfoma tanılı pediatrik olgularda tedavi yanıtının belirlenmesinde F-18 FDG PET-BT görüntülemenin etkinliğinin araştırıldığı çalışmamızda, metabolik yanıt değerlendirmenin hem interim hem de tedavi sonu değerlendirmede BT'ye üstün olduğunu gösterdik.
2. FDG PET görüntüleri yorumlanırken yarı-nicel (SUVmax) ve görsel (Deauville kriterleri) değerlendirme kriterlerinin birbiriyle benzer sonuçlar verdiğini, her iki metodun da pediatrik lenfomanın ara (interim) ve tedavi sonu değerlendirilmesinde güvenle kullanılabilirliğini saptadık.
3. Pediatrik olgularda lenfomanın akciğer ve kemik tutuluşunun değerlendirilmesinde PET-BT'nin tek başına diagnostik BT'den daha güvenilir sonuçlar verdiğini; ancak her iki yöntemin de birbirini tamamlayıcı nitelikleri olduğunu,
4. PET-BT'nin splenik infiltrasyonu saptamada konvansiyonel tetkiklere üstünlüğünü, dalak tutuluşunun değerlendirilmesinde görsel yoruma ek olarak dalak/karaciğer SUVmax oranının yoruma katkısı olduğunu, ancak sistemik bir enfeksiyon varlığında yanlış pozitif tutulumun göz önüne alınması gerektiğini,
5. Waldeyer halkası, timik rebound gibi pediatrik olgularda daha sık karşılaşılan tuzak noktalarda morfolojik ve metabolik değerlendirmenin birbirinden ayrılamaz bir bütün olduğunu ve bu lokalizasyonlarda nüks/progresif hastalık kararını vermede aceleci davranılmaması gerektiğini güncel çalışmamızla desteklemiş olduk.
6. Son olarak interim yanıt değerlendirmeye katkı amacıyla hazırlanmış olan Deauville kriterleri çalışmamızda tedavi sonu değerlendirmede de kullanılmış ve yarı-nicel değerlendirme ile korele sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmamız bu açıdan literatüre farklı bir bakış açısı getirmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. *Ped. Blood & Cancer* 2004;43:452.
2. Hudson MM, Onciu M and Donaldson SS .Hodgkin lymphoma. Pizzo P A, Poplack DG(eds). In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006; pp.695-721.
3. Ramot B, Magrath I: Hypothesis: The Environment is a major determinant of the immunological subtype of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia in children. *Brit J Haemat* 52: 183-189, 1982.
4. İstanbul Tabip Odası bilimsel yayını, Klinik Gelişim Dergisi, Pediatrik Onkoloji Özel Sayısı, cilt 20, sayı 2, 2007.
5. Kippers R. The Biology of Hodgkin's Lymphoma. *Nature Rev.* 2009 (9): 15-19.
6. Stiller CA. What Causes Hodgkin's Disease in Children? *Eur J Cancer* 1998.(34): 523-528.
7. Stein RS, Morgan DS. Hodgkin Disease. In: Greer JP, Foerster J, Lukens J, Radeggs GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Baltimore: Williams&Wilkins. 2004. p.2521–2554.
8. Lanzkowsky P. Hodgkin and Non-Hodgkin's Lymphoma III Manual Pediatric Hematology and Oncology, 4th ed. London, 1999; P:453-51.
9. Lanzkowsky P. Hodgkin and Non-Hodgkin's Lymphoma III Manual Pediatric Hematology and Oncology, 5th ed. 2011; Chapter 19, P:599-646.
10. Link MP, Weinstein HJ. Malignant Non-Hodgkin lymphoma in children. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006; pp:7822-729.
11. Sandlund JD, Drowmng JR, Cnst WM .Non-Hodgkm's Lymphoma In Childhood. *N Eng J Med* .May 9, 1996,334:1238-48.

12. Dominik D. Alexander, Pamela J. Mink, Hans-Olov Adami, Ellen T. Chang, Philip Cole, Jack S. Mandel and Dimitrios Trichopoulos. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* .2007: 120, 1-39.
13. Patte C. Non-Hodgkin's Lymphoma. *Eu J Cancer*, 1998: Vol. 34, No.3, 359±363.
14. Workman RB, Coleman RE. Fundamentals of PET and PET/CT Imaging. *PET/CT: Essentials for Clinical Practice*. Springer, 2006.
15. Phelps ME. *PET: Physics, Instrumentation, and Scanners*. Springer, 2006.
16. Ziegler SI. Positron Emission Tomography: Principles, Technology, and Recent Developments. *Nucl Phys* 2005;752:679 –687.
17. Nükleer Tıp Ders Kitabı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2007.
18. Workman RB, Coleman RE. Fundamentals of PET and PET/CT Imaging. *PET/CT: Essentials for Clinical Practice*. Springer, 2006.
19. Sönmezoğlu K. Akciğer Kanserlerinde Fluorodeoksiglukoz ile Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) Uygulamaları. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2010. DOI: 10.4328/JCAM.449.
20. Kramer EL, Ko JP, Ponzo F, Mourtzikos K, editors. *Positron emission tomography computed tomography. A disease-oriented approach*. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008.
21. Warmburg O. The metabolism of tumors. New York: Richard R. Smith, 1931, 129-169.
22. Brown RS, Wahl RL. Over expression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer: an immunohistochemical study. *Cancer* 1993, 72: 2979-2985.
23. Tian M, Zhang H, Nakasone Y, et al. Expression of Glut-1 and Glut-3 in untreated oral squamous cell carcinoma compared with F18-FDG accumulation in a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004, 31: 5-12.
24. Bos R, Van Der Hoeven JJ, Van Der Wall E, et al. Biologic correlates of 18 fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002, 20: 379-387.

25. Natsuizaka M, Ozasa M, Darmanin S, et al. Synergistic up-regulation of hexokinase-2, glucose transporters and angiogenic factors in pancreatic cancer cells by glucose deprivation and hypoxia. *Exp Cell Res* 2007, 313: 3337-3348.
26. Dang CV, Lewis BC, Dolde C, et al. Oncogenes in tumor metabolism, tumorigenesis and apoptosis. *J Bioenergy Biomembr* 1997, 29: 345-354.
27. Shim H, Dolde C, Lewis BC, et al. C-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 6658-6663.
28. Gatenby RA, Gillies RJ. Glycolysis in cancer: a potential target for therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2007, 39: 1358-1366.
29. Clavo AC, Brown RS, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines increased by hypoxia. *J Nucl Med* 1995, 36: 1625-1632.
30. Semenza GL, Roth PH, Fang HM, et al. Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1994, 269: 23757-23763.
31. Dang CV, Semenza GL. Oncogenic alterations of metabolism. *Trends Biochem Sci* 1999, 24: 68-72.
32. Semenza GL, Artemov D, Bedi A, et al. "The metabolism of tumours": 70 years later. *Novartis Found Symp* 2001, 240: 251-260; discussion 260-264.
33. Kim JW, Gao P, Liu YC, et al. Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1. *Mol Cell Biol* 2007, 27: 7381-7393.
34. Semenza GL. HIF-1 mediates the Warburg effect in clear cell renal carcinoma. *J Bioenergy Biomembr* 2007, 39: 231-234.
35. Kim JW, Gao P, Liu YC, et al. HIF-1 and dysregulated c-Myc cooperatively induces VEGF and metabolic switches, HK2 and PDK1. *Mol Cell Biol* 2007, 27: 7381-7393.
36. Brown RS, Fisher SJ, Wahl RL. Autoradiographic evaluation of the intra-tumoral distribution of 2-deoxy-D-glucose and monoclonal antibodies in xenografts of human ovarian adenocarcinoma. *J Nucl Med* 1993, 34: 75-82.

37. Brown RS, Leung JY, Kison PV, et al. Glucose transporters and F18-FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999, 40: 556-565.
38. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does F18-FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. *J Nucl Med* 1993, 34: 414-419.
39. Brown RS, Leung JY, Fisher SJ, et al. Intratumoral distribution of tritiated-F18-FDG in breast carcinoma: correlation between Glut-1 expression and F18-FDG uptake. *J Nucl Med* 1996, 37: 1042-1047.
40. Kelley DE, Williams KV, Price JC. Insulin regulation of glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle assessed by PET. *Am J Phys* 1999, 277: 3610-3369.
41. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serum tumor markers. In Wick MR, ed. *Metastatic carcinomas of unknown origin*. New York, NY: Demos Medical Publishing, 2008, 65-75.
42. Higashi KH, Clavo AC, Wahl RL. In vitro assessment of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, L-methionine and thymidine as agents to monitor the early response of a human adenocarcinoma cell line to radiotherapy. *J Nucl Med* 1993, 34: 773-779.
43. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, et al. F18-FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2000, 41: 816-822.
44. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, et al. Evaluation of the head and neck cancer with F-18 F18-FDG PET: a comparison with MRI/CT. *Eur J Nucl Med* 2004, 31: 590- 595.
45. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, et al. Detection of unknown primary tumors and distant metastases in patients with cervical metastases: value of F18-FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002, 29: 1024-1030.
46. Os AA, Fischbein NJ, Caputo GR, et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of F18-FDG-PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999, 210: 177-181.
47. Lassen U, Daugaard G, Eigved A, et al. F18-F18-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumors (UPT). *Eur J Cancer* 1999, 35: 1076-1082.

48. Braams JW, Pruim J, Kole AC, et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997, 26: 112-115.
49. Greven KM, Keyes JW, Jr. Williams DW, et al. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-F18 fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999, 86: 114-118.
50. Lonneux M, Reffad A. Metastases from unknown primary tumor: PET-F18-FDG as initial diagnostic procedure? *Clin Positron Imaging* 2000, 3: 137-141.
51. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, et al. Unknown primary tumors; detection with dualmodality PET/CT: initial experience. *Radiology* 2005, 234: 227-234.
52. Nanni C, Rubello D, Castellucci P, et al. Role of 18-F18-FDG-PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2005, 32: 589-592.
53. Mantaka P, Baum RP, Hertel A, et al. PET with 2-F-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): influence on patients' diagnostic and therapeutic management. *Cancer Biother Radiopharm* 2003, 18: 47-58.
54. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, et al. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18-F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006, 50: 15-22.
55. Paul SA, Stoeckli SJ, von Schulthess GK, et al. F18-FDG PET/CT for the detection of the primary tumour in patients with cervical non-squamous cell carcinoma metastasis of an unknown primary. *Eur Arch Otorhino-laryngol* 2007, 264: 189-195.
56. Seve P, Billotey C, Broussolle C, et al. The role of 2-deoxy-2-F-18-fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007, 109: 292-299.
57. Lin E, Alavi A. PET and PET/CT A clinical guide, Second edition. Thieme Medical Publishers, Inc. 2009.

58. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Aug;195(2):310-320.
59. Sureshababu W, Mawlawi O. PET/CT Imaging Artifacts. *J Nucl Med Technol* 2005;33(3):156–161.
60. Pim A. de Jong , Rutger-Jan A. Nievelstein Normal mediastinal and hilar lymph nodes in children on multi-detector row chest computed tomography. *Eur Radiol*. 2012; 22(2): 318–321.
61. Karmazyn B, Werner EA, Rejaie B, Applegate KE. Mesenteric lymph nodes in children: what is normal? *Pediatr Radiol*. 2005 Aug;35(8):774-7. Epub 2005 May 10.
62. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol* 2009;20: 503-7.
63. Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Limerutti G, Vitolo U, Mancini M, Bisi G, Gallo E. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med* 2008;113:578-90.
64. Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101:3875–6.
65. Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J, Kuyama J, Mikata A, Arimizu N. Positron emission tomography using fluorine-18fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma:A comparison with proliferative activity.*J Nucl Med* 1992;33:325-9.
66. Lapela M, Leskinen S, Minn HR, et al: Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: A study with positron emission tomography and fluorine-18- fluorodeoxyglucose. *Blood* 1995;86: 3522-7.

67. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Ralfkiaer E, Specht L. Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake. *Hematol Oncol* 2006;24: 146–150.
68. Rydberg J, Buckwalter KA, Caldemeyer KS, Phillips MD, Conces DJ Jr, Aisen AM, Persohn SA, Kopecky KK. Multisection CT: scanning techniques and clinical applications. *Radiographics* 2000;20: 1787–806.
69. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, Ratib O, Phelps ME, Czernin J. Comparison between 2deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2004;6: 411-6.
70. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19: 1770–3.
71. Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández-Maraver D, Coya J, Martín Curto L, Madero R. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47: 1643–8.
72. 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.
73. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol* 2007;86: 897–903.
74. 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.
75. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 579-86.

76. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16: 1514-23.
77. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28: 1896– 903.
78. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, 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.
79. 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.
80. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2deoxy-D-glucose 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: 3746–52.
81. Terasawa T, Lau J, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 April 10;27(11):1906-14.
82. 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.
83. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52-9.
84. 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.

85. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376–81.
86. Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998;91: 4464–71.
87. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006;107:2678-87.
88. 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.
89. Di Cesare E, Cerone G, Enrici RM, Tombolini V, Anselmo P, Masciocchi C. MRI characterization of residual mediastinal masses in Hodgkin's disease: long-term follow-up. *Magn Reson Imaging* 2004; 22: 31-8.
90. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med*. 2001;42(5 suppl):1-93.
91. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005;23:4652-61.(257 di)
92. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005;35: 186–96.
93. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001;19: 414-9.

94. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDGPET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000;39: 543-53.
95. 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.
96. Kumar A, Dutta R, Kannan U, Kumar R, Khilnani GC, Gupta SD. Evaluation of mediastinal lymph nodes using F-FDG PET-CT scan and its histopathologic correlation. *Ann Thorac Med* 2011;6: 11-6.
97. Schöder H, Noy A, Gönen M, Weng L, Green D, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23: 4643-51.
98. Noy A, Schöder H, Gönen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2009;20: 508-12.
99. Bodet-Milin C, Kraeber-Bodere F, Moreau P, Campion L, Dupas B, Le Gouill S. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica* 2008;93: 471-2.
100. Wagner-Johnston ND, Bartlett NL. Role of routine imaging in lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9: 575-84.
101. Moser EC, Noordijk EM, van Glabbeke M, Teodorovic I, de WolfPeeters C, Carde P, et al. Long-term efficacy of the CHVmP/BV regimen used for aggressive non-Hodgkin's lymphoma in three randomised EORTC trials. *Eur J Cancer* 2004;40: 474-80.
102. 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.

103. 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.
104. García Vicente AM, Bellón Guardia M, Soriano Castrejón A, et al. 18 FFDG-PET/CT in the surveillance of patients with lymphoma: Detection of asymptomatic recurrences. *Rev Esp Med Nucl*. 2012;31: 22–7.
105. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8: 288–334 .
106. Jost L, ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 2):ii55–6.
107. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5.
108. Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R, et al. Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38: 211-6.
109. Han HS, Escalón MP, Hsiao B, Serafini A, Lossos IS. High incidence of false positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Ann Oncol* 2009;20: 309-18.
110. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with highdose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003;102: 53-9.
111. Schot BW, Pruim J, van Imhoff GW, Sluiter WJ, Vaalburg W, Vellenga E. The role of serial pre-transplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma. *Haematologica* 2006;91: 490-5.

112. Raef Riad et al. Role of PET-CT in malignant pediatric lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010) 37:319-329.
113. C. ACAR. Hodgkin ve Agresif B hücreli Hodgkin Dışı Lenfomaların Yönetiminde FDG-PET/BT'nin Rolü. Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilimdalı, 2012.
114. B. Ferhanoğlu, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalar- Klinik ve Tedavi; www.thd.org.tr
115. M.Cömer, A. E. Güneş, G. Saydam. Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2012;5(3):35-42.
116. Even-Sapir E, Israel O. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(suppl1):65–81.
117. Hudson MM, Donaldson SS (1997) Hodgkin's disease. *Pediatr Clin North Am* 44:891–906
118. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al (2005) Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 97:1407–1427
119. Brousse N, Vasiliu V, Michon J (2004) Pediatric non-Hodgkin lymphomas. *Ann Pathol* 24:574–586
120. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, et al. Whole-body 18FDG-PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and nonHodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun.* 1999;20:13–20.
121. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer.* 2002;94:879–88.
122. Guay C, Lépine M, Verreault J, Bénard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med.* 2003;44:1225–31.
123. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18-F fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's

- disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than clinical computed tomography scan imaging. *Blood*. 1999;94:429–33.
124. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Early detection of relapse by whole-body positron-emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003;14:123–30.
 125. Furth C. et al. Early and late therapy response assessment with [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4385-91. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7814. Epub 2009 Aug 10.
 126. Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Apr; 48(4): 399-402.
 127. Paulino AC, Margolin J, Dreyer Z, Teh BS, Chiang S. Impact of PET-CT on involved field radiotherapy design for pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jun;58(6):860-4.
 128. Hernandez-Pampaloni M et al. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. *Pediatr Radiol*. 2006 Jun;36(6):524-31.
 129. London K. Et al. 18 F-FDG PET/CT in pediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Feb; 38(2):274-84.
 130. Bakhshi S. Et al. Pediatric nonlymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: baseline, interim, and posttreatment PET/CT versus contrast-enhanced CT for evaluation-a prospective study. *Radiology*. 2012 Mar;262(3):956-68.
 131. Ömür Ö. Et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Diagn Interv Radiol*. 2014 Mar-Apr;20(2):185-92.
 132. Ilivitzki A. Et al. Early interim FDG PET/CT prediction of treatment response and prognosis in pediatric Hodgkin disease-added value of low-dose CT. *Pediatr Radiol*. 2013 Jan;43(1):86-92.

133. Bhojwani D et al. The role of FDG-PET/CT in the evaluation of residual disease in paediatric non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014 Nov 10.
134. JM Levine, M Weiner, KM Kelly. 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.
135. Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D et al. (2011) [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 29:3523–3528
136. Muslimani AA, Faraq HL, Francis S et al (2008) The utility of 18- F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of bone marrow involvement by non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Oncol* 31:409–412.
137. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG et al (1998) Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 206:475–481.
138. Chiaravalloti et al. Initial staging of Hodgkin's disease: role of contrast-enhanced 18F FDG PET/CT. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Aug;93(8):e50.
139. Cheson et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *JCO* September 20, 2014 vol. 32 no. 27 3059-3067.
140. Sun J. et all. Analysis of lymphoma presenting with pulmonary symptoms: report of 79 cases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2014 Aug;37(8):597-600.
141. Urasinski T et all. Pediatric pulmonary Hodgkin lymphoma: analysis of 10 years data from a single center. *Eur J Med Res*. 2010 Nov 4;15 Suppl 2:206-10.
142. Bakhsi S et al. Bone involvement in pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Hematology*. 2008 Dec;13(6):348-51.
143. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571–578.

144. FM. Paes, DG. Kalkanis, PA. Sideras, AN. Serafini. FDG PET/CT of Extranodal Involvement in Non- Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease. *RadioGraphics* 2010; 30:269–291.
145. Glass AG, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on nonHodgkin's lym- phoma. *Cancer* 1997;80:2311–2320.
146. Even-Sapir E, Lievshitz G, Perry C, Herishanu Y, Lerman H, Metser U. Fluorine-18 fluorodeoxyglu- cose PET/CT patterns of extranodal involvement in patients with non- Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease [vii.]. *Radiol Clin North Am* 2007;45: 697–709.
147. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can re- place bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999;40:1407–1413.
148. Burton C, Ell P, Linch D. The role of PET imaging in lymphoma. *Br J Haematol.* 2004;126:772–84.
149. Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality Imaging of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphomas in Children. *RadioGraphics* 2007; 27:1335–1354.
150. Bragg DG. Lymphoproliferative neoplasms. In: Bragg DG, Rubin P, Hricak H, eds. *Oncologic imaging*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 2002; 853–883.
151. Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, Kummar S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53:199–207.
152. Fishman EK, Kuhlman JE, Jones RJ. CT of lymphoma: spectrum of disease. *RadioGraphics* 1991; 11:647–669.
153. Neumann CH, Parker BR, Castellino RA. Hodgkin's disease and the non-Hodgkin's lym- phoma. In: Bragg DG, Rubin P, Youker JE, eds. *Oncologic imaging*. New York, NY: Pergamon, 1985; 565–599.
154. Sivit CJ, Siegel MJ. Spleen and peritoneal cavity. In: Siegel MJ, ed. *Pediatric sonography*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 303–336.

155. Baker LL, Parker BR, Donaldson SS, Castellino RA. Staging of Hodgkin's disease in children: comparison of CT and lymphography with laparotomy. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:1251–1255.
156. de Jong PA, van Ufford HM, Baarslag HJ, et al. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:745–753.
157. Rini JN, Leonidas JC, Tomas MB, Palestro CJ. 18F-FDG PET versus CT for evaluating the spleen during initial staging of lymphoma. *J Nucl Med* 2003; 44:1072–1074.
158. Metser U, Goor O, Lerman H, Naparstek E, Even-Sapir E. PET-CT of extranodal lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1579–1586.
159. Patel PJ, Bahakim HM, Kolawole TM. Renal sonography in childhood lymphoma. *Urol Int* 1990;45:34–37.
160. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105:3768–3785
161. Kuo PH, McClennan BL, Carlson K, et al. FDG PET/CT in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2008;10:74–81.
162. Love C, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. FDG PET of infection and inflammation. *RadioGraphics* 2005;25(5):1357–1368
163. LoveC, Parithivel K, Bhargava KK, Pugliese PV, Palestro CJ. Splenic 18F-FDG uptake in patients with infection (abstr). *Clin Nucl Med* 2005; 30: 375.
164. Burrell SC, Van den Abbeele AD. 2-Deoxy-2-[F-18] fluoro-d-glucose-positron emission tomography of the head and neck: an atlas of normal uptake and variants. *Mol Imaging Biol* 2005;7(3):244–256.
165. Heiberg E, Wolverson MK, Sundaram M, Nouri S. Normal thymus: CT characteristics in subjects under age 20. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138: 491–494.
166. St Amour TE, Siegel MJ, Glazer HS, Nadel SN. CT appearance of the normal and abnormal thymus in childhood. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:645–650.

167. Michel F, Gilbeau JP, Six C, Michaux JL, Delanoy A. Progressive mediastinal widening after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Clin Belg* 1995;50:282–287.
168. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, Altehoefer 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.
169. Peylan-Ramu N, Haddy TB, Jones E, Horvath K, Adde MA, Magrath IT. High frequency of benign mediastinal uptake of gallium-67 after completion of chemotherapy in children with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1800–1806.
170. Wasserman C, Ghesani M, Gupta N. Relative splenic and liver metabolic activity on FDG-PET in a patient with Hodgkin's lymphoma. *HemOnc Today*, February 10, 2009.
171. Long S et al. Metabolic assesement of spleen infiltration by non-Hodgkin lymphoma using 18F-FDG PET/CT: Preliminary clinical results. *Nuclear Science and Techniques* 20 (2009) 235–242.
172. Jeph S, Thakur K, Shamim SA, Aggarwal A. Malaria masquerading as relapse of Hodgkin's lymphoma on contrast enhanced ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: A diagnostic dilemma. *Indian J Nucl Med* 2014;29:102-4.
173. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*.2009;50:1257–1260.
174. Brink et al. Increased Metabolic Activity in the Thymus Gland Studied with 18F-FDG PET: Age Dependency and Frequency After Chemotherapy. *J Nucl Med* 2001; 42:591–595.
175. Gawande et al. Differentiation of normal thymus from anterior mediastinal lymphoma and lymphoma recurrence at pediatric PET/CT. *Radiology*, 262 (2012), pp. 613–622.
176. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med* 1994;35(8):1308–1312.

177. Ferdinand B, Gupta P, Kramer EL. Spectrum of thymic uptake at ^{18}F -FDG PET. *RadioGraphics* 2004;24(6):1611–1616.
178. Jerushalmi et al. Physiologic thymic uptake of ^{18}F -FDG in children and young adults: a PET-CT evaluation of incidence, patterns, and relationship to treatment. *J Nucl Med*, 50 (2009), pp. 849–853.