

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**LENFOMALARDA KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON ÖNCESİ VE 100.
GÜN DEĞERLENDİRMESİNDE PET-BT TETKİKİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Erhan AKDEMİR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2014

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**LENFOMALARDA KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON ÖNCESİ VE 100.
GÜN DEĞERLENDİRMESİNDE PET-BT TETKİKİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Erhan AKDEMİR

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Pınar ÖZGEN KIRATLI

ANKARA
2014

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşum, çalışma ve sonuçlandırma aşamalarında değerli katkı ve emeklerinden dolayı en başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Pınar zgen Kıratlı başta olmak üzere Medikal Onkoloji Bilim Dalı ğretim Üyesi Prof. Dr. Evren zdemir ve Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı ğretim Üyesi Doç. Dr. Murat Tuncel'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca yardımlarını esirgemeyen Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi sevgili çalışma arkadaşım Osman Kupik'e de teşekkürü bir borç bilirim.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince her birinden çok Őey öğrendiğim başta Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Eser Lay Ergün olmak üzere değerleri hocalarım Prof. Dr. Belkis Erbaş, Prof. Dr. Ömer Uğur, Prof. Dr. Meltem ağlar Tuncalı, Doç. Dr. M. Fani Bozkurt ve Yrd. Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber alıştığım Nükleer Tıp Anabilim Dalı ğretim görevlisi ve araştırma görevlisi tüm arkadaşlarıma, tüm teknik ve idari personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili aileme ve yakın arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Erhan Akdemir, Lenfomalarda Kemik İliği Transplantasyon Öncesi Ve 100. Gün Değerlendirmesinde PET-BT Tetkikinin Prognostik Önemi, Hacettepe Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2014.

Lenfoma hastalarında, KİT öncesi yapılan FDG-PET görüntülemenin prognoz tahminine ilişkin pek çok çalışma yapılmış olmasına karşın KİT sonrası PET'e ilişkin çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmada lenfoma hastalarında transplant öncesinin yanı sıra transplant sonrası 100. günde yapılan PET/BT taramasının prognoz tahminine katkısının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada, KİT öncesi ve sonrası 100. günde PET/BT görüntülemesi yapılan 32 lenfoma hastası (11 HL ve 21 NHL) retrospektif ve prospektif olarak taranarak PET/BT sonucu ile prognoz arasındaki ilişki incelendi. KİT öncesinde 15 hastanın PET'i negatifken, KİT sonrasında bu sayı 21'di. KİT öncesi PET'in KİT sonrası prognozu tahmin etmedeki pozitif ve öngörü değerleri sırasıyla %65 %87 ve doğruluğu %75 bulunurken, KİT sonrası PET'de bu değerler sırasıyla %100, %90 ve %94'tü. Total sağ kalım sürelerine bakıldığında ise; KİT öncesi PET'i negatif olan hastalarda ortalama 14,6 ay, pozitif olanlarda 13 ay; KİT sonrasında ise PET'i negatif ve pozitif hastalarda sırasıyla 14,8 ve 11,7 aydı. KİT sonrası PET'i negatif olan hastalarla total sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Sonuç olarak KİT sonrası PET'i negatif hastalarda total sağ kalım süresinin pozitif olanlara göre daha uzun olduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma, FDG PET tarama, kemik iliği transplantasyonu.

ABSTRACT

Erhan Akdemir, The impact of pre-and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation.

Hacettepe University, Nuclear Medicine, Thesis, Ankara 2014

In patients with lymphoma, pretransplantation 18-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron-emission tomography (PET) was important for the evaluation of response and outcome. However, little is known about the correlation of FDG-PET with post-transplantation PET. The current study was designed to ascertain predictive value of FDG-PET imaging before and after stem cell transplantation (SCT) in lymphoma patients.

We conducted retrospective and prospective analysis of 32 lymphoma patients (11 Hodgkin's disease and 21 non-Hodgkin's lymphoma) who had an FDG-PET scan before SCT (after salvage chemotherapy) and after 100 days (D-100) post-transplantation. The correlation was explored between the presence of abnormal 18-FDG uptake (PET positive) or its absence (PET negative) and patient outcomes. Before SCT, 15 (47%) patients were had negative PET images; and, after SCT, 21 patients (66%) had negative PET images. The PPV, NPV and accuracy for pre-SCT PET were 65%, 87% and 75%, respectively, and 100%, 90% and 94% for post-SCT, suggesting importance of D-100 pre and post SCT in the prediction of outcome in lymphoma patients who undergo SCT. The Overall survival (OS) was 14.6 and 13 months respectively in patients who had a negative pre-SCT PET. In patients who had a negatif PET after SCT, OS was 14.8 months and 11.7 months in ones with positive PET. OS in the lymphoma patients was statistically different between the post-SCT PET negative group and the PET positive group ($p < 0.05$). Thus, the overall study demonstrated that a negative FDG PET scan 100 days after SCT does predict a significantly better OS in lymphoma patients.

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, FDG PET scan, stem cell transplantation.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lenfomalar	3
2.1.1. Genel Bilgiler	3
2.1.2. Sınıflama	3
2.1.3. Evreleme	9
2.1.4. Tedavi	10
2.2. Otolog Kök Hücre Nakli	10
2.3. FDG PET/BT Görüntüleme	11
2.3.1. Genel Bilgiler	11
2.3.2. Lenfomalarda PET/BT	15
3. BİREYLER ve YÖNTEM	25
3.1. Hastalar	25
3.2. PET-BT Görüntüleme	26
3.2.1. Hasta hazırlığı	26
3.2.2. Görüntüleme	27
3.2.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi	27
3.3. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	42

SİMGELER ve KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BW	: Vücut kitlesi
DG	: Deoksiglukoz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
18-FDG	: 18- Florodeoksiglukoz
HL	: Hogdkin Lenfoma
IV	: İntravenöz
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KT	: Kemoterapi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
^{99m}Tc-MDP	: Tc- 99m Perteknetat işaretli Metilen Difosfonat
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NS	: Nodüler Sklerozan
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
ROI	: Bölgesel İlgı Alanı
RT	: Radyoterapi
SPECT	: Single photon emission computed tomography
SUV	: Standart Tutulum Değeri
SUVmaks	: Maksimum standart tutulum değeri
SUVmax BW	: Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan maksimum standart tutulum değeri
SUVmean BW	: Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan ortalama standart tutulum değeri
SUVmax lean	: Yağsız vücut kitlesi esas alınarak hesaplanan maksimum standart tutulum değeri
SUVmean lean	: Yağsız vücut kitlesi esas alınarak hesaplanan ortalama standart tutulum değeri
SUVmax BSA	: Vücut yüzey alanı esas alınarak hesaplanan maksimum standart tutulum değeri

SUVmean BSA	: Vücut yüzey alanı esas alınarak hesaplanan ortalama standart tutulum değeri
SUVpeak BW	: Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan, SUVmax ölçülen alan merkez alınarak çizilen, önceden belirlenmiş boyuttaki ROI içerisindeki ortalama standart tutulum değeri
SUVpeak lean	: Yağsız vücut kütlesi esas alınarak hesaplanan SUVpeak değeri
SUVpeak BSA	: Vücut yüzey alanı esas alınarak hesaplanan SUVpeak değeri
TLG	: Total lezyon glikolizisi

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Soldaki görüntü galyum , sağdaki görüntü ise PET çalışmasına aittir. Galyumda zemin aktivitenin yüksek oluşu dikkati çekmektedir	9
Şekil 2.	Anhilasyon fotonu ve çift oluşumu.	12
Şekil 3a.	PET/BT görüntüsünde transaksiyel kesitte ve MIP görüntüsünde diffüz dalak tutulumu.	17
Şekil 3b.	PET/BT görüntüsünde koronal kesitte diffüz dalak tutulumu görülmektedir.	18
Şekil 4.	Diffüz osseöz lenfoma.	19
Şekil 5.	Tibia’da kemik iliği tutulumu. Alt ekstremitede ağrısı olan hastaya yapılan ek görüntüleme sonucu tibiada lenfomatöz tutulum saptandı.	20
Şekil 6.	KİT sonrası remisyonda seyreden hastanın 1. yılda çekilen kontrol PET/BT’sinde sol parotis bezinde relaps izlendi.	21
Şekil 7.	Kemoterapi ardından tedaviye tam yanıt görülmektedir.	23
Şekil 8a.	Karaciğerde lenfomatöz tutulumu olan hastanın lezyonlarına çizilmiş ROI’nin transaksiyel görünümü.	28
Şekil 8b.	Karaciğerde lenfomatöz tutulumu olan hastanın lezyonlarına çizilmiş ROI’nin koronal ve sagittal görünümü.	29
Şekil 9.	KİT öncesi ve sonrası negatif PET/BT çalışması olan hastanın, 16. ayda çekilen takip PET/BT’de sol boyun ve abdomen lenf nodlarında, kolonda relaps ile uyumlu tutulumlar (Bkz. oklar).	31
Şekil 10a.	KİT öncesi PET/BT çalışması pozitif olan hasta. Kostada primer hastalık ile uyumlu tutulum.	32
Şekil 10b.	KİT öncesi PET/BT çalışması pozitif olan hasta. Abdomende lenf nodunda primer hastalık ile uyumlu tutulum.	32
Şekil 10c.	KİT sonrası PET/BT çalışması. Karaciğerde, dalakta, tüm kemik/kemik iliğinde primer hastalık ile uyumlu tutulumlar. Progresif hastalık.	33
Şekil 11a.	Hastanın KİT öncesi PET/BT çalışmasında sağ aksiller lenf nodunda tutulumu.	34

- Şekil 11b.** Hastanın KİT öncesi PET/BT çalışmasında bilateral inguinal lenf nodlarında tutulumu. 35
- Şekil 11c.** KİT sonrası PET/BT çalışması. Hastada aktif hastalıkla uyumlu bulgu saptanmadı. 35
- Şekil 12.** Cevap-sağkalım ilişkisi. 36

TABLULAR

Tablo 1 a.	Hodgkin Lenfomada DSÖ 2008 Sınıflaması.	3
Tablo 1 b.	Non-Hodgkin Lenfoma DSÖ 2008 Sınıflaması.	4
Tablo 2.	HL ve NHL'lerin değişik alt tiplerinin FDG tutulum dereceleri	7
Tablo 3.	Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.	26
Tablo 4.	KİT yapılan hastaların takip sonunda klinik durumları.	30

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hodgkin (HL) ve Non-Hodgkin (NHL) lenfoma hastalarının tedavisinde kemoterapi kombinasyonlarının başarı şansı oldukça yüksektir. Ancak HL olgularının %10-20'sinde ve NHL hastalarının %30-60'ında tedavi sonunda relaps geliştiği izlenmiştir. Standart kemoterapi (KT)'nin başarısız olduğu hastalarda sitoredüktif kurtarma kemoterapisini takiben KİT ile desteklenmiş yüksek doz kemoterapi uygulamak gerekir. Bu prosedür uzun dönem sağ kalımı sağlamak açısından genelde son şanstır. KİT'in başarı oranı yaş, eşzamanlı tıbbi koşullar, Karnofsky global performans durumu, lenfomanın histolojik tipi, ektranodal tutulum sayısı gibi faktörlere bağlıdır. Tüm bunlara rağmen KİT başarısında en önemli rol kurtarma kemoterapisine verilen yanıttır. Günümüzde KİT sonrası cevabı ve diğer prognostik kriterleri değerlendirmede FDG-PET ve BT önemli yer tutmaktadırlar (1).

Elstrom ve Svoboda önderliğinde yapılan çalışmalarda lenfomalarda tedavi sonrası rezidü kitlenin karakteristiğinin belirlenmesinde FDG-PET'in BT'ye üstünlüğü gösterilmiş olup iki tekniğin hibritinden oluşan PET/BT değerlendirmesinin her iki yöntemden de üstün olduğu belirtilmiştir (2).

Lenfomalarda FDG PET/BT'nin tedavi öncesi evreleme, tedaviye cevabın erken değerlendirilmesi, tedavi sonrası değerlendirme alanlarındaki rolü hakkında birçok çalışma mevcuttur. Bunlar dışında KİT sonrası prognoz tahmininde FDG PET/BT'nin büyük önemi olduğu düşünülmektedir. Becherer ve Cremerius'un yaptığı çalışmalarda pre-transplant FDG PET pozitifliğinin KİT sonrası kötü prognozla ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmalarda KİT öncesi pozitif PET'i olan hastalarda daha yüksek relaps oranları ve total sağ kalım süresinde düşüş dikkati çekmektedir (3, 4).

Pre-transplant PET'in önemine ilişkin birçok çalışma yapılmış olmasına karşın sınırlı çalışmada post-transplant PET'in prognoz tahmine katkısı değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmalar arasında Filmont ve arkadaşlarının raporuna göre transplant sonrası PET taramanın prognoz üzerindeki pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %93 ve %89'dur (5).

Bu çalışmada lenfoma hastalarında transplant öncesinin yanı sıra transplant sonrası 100. günde yapılan PET/BT taramasının prognoz tahminine katkısının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lenfomalar

2.1.1. Genel Bilgiler

ABD’de her yıl 55000-60000 kişi NHL tanısı almakta ve 24000 insan bu nedenle hayatını kaybetmektedir (6). Son 30 yıldır NHL insidansı yılda %3-5 oranında artmakta olup, günümüzde NHL insidansı HL’nın iki katı kadardır (6-8). HL (ABD’de her yıl yaklaşık 7500 vaka) NHL’dan daha az sıklıkta görülür (6). 15-54 yaş arası erkeklerde, ölüm nedenleri arasında NHL 2., HL ise 3. sıradadır (9). Hem HL hem de NHL küratif tedaviye yanıt verirken, büyük kısmı genç yaş grubunda olan hastaların çoğunda yaşam beklentisi yüksektir. Prognoz; tedavi ve yaşam süresi, histolojik grade, klinik evre ve tedaviye yanıt gibi etmenlere bağlıdır (7). FDG-PET görüntüleme, evrelemede ve lenfoma hastalarının tedavi yönetiminde önemli role sahiptir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, PET ile lenfoma evrelemesinde ortalama duyarlılık %90.3 ve özgüllük %91.1 olarak bulunmuştur (10).

2.1.2. Sınıflama

Lenfomalar, öncelikle HL ve NHL olarak 2 gruba ayrılmışlardır. Günümüzde DSÖ’nün 2008 yılında tekrar gözden geçirdiği sınıflama kullanılmaktadır (Tablo 1a ve 1b).

Tablo 1 a. Hodgkin Lenfomada DSÖ 2008 Sınıflaması.

Hodgkin Lenfoma
Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
Klasik Hodgkin lenfoma
Nodüler Sklerozan Hodgkin lenfoma
Lenfositten zengin Hodgkin lenfoma
Mikst sellüler Hodgkin lenfoma
Lenfositten fakir Hodgkin lenfoma

Tablo 1 b. Non-Hodgkin Lenfoma DSÖ 2008 Sınıflaması.

Prekürsör Lenfoid Neoplaziler
<ul style="list-style-type: none"> • B lenfoblastik lösemi / lenfoma • B lenfoblastik lösemi / lenfomanın çeşitli genetik anomalilerle olan formları (BCR/ABL, MLL, TEL/AML1, hiperdiploidi, hipodiploidi, IL3-IGH, TCF3/PBX1) • T lenfoblastik lösemi / lenfoma
Matür B Hücre Neoplazileri
<ul style="list-style-type: none"> • Kronik lenfositik lösemi / küçük lenfositik lenfoma • B hücreli prolenfositik lösemi • Splenik marjinal zon lenfoma • Saçlı hücreli lösemi • Sınıflandırılmayan splenik lenfoma • Küçük B hücreli splenik diffüz kırmızı pulpa lenfoması • Varyant saçlı hücreli lösemi • Lenfoplazmositik lenfoma • Waldenström makroglobulinemisi • Ağır zincir hastalıkları (alfa, gama, mü ağır zincir hastalıkları) • Plazma hücre neoplazmaları • Ekstranodal mukoza ilişkili marjinal zon lenfoma • Nodal marjinal zon lenfoma (MZL) • Pediatrik tip nodal MZL • Foliküler lenfoma (FL) • Pediatrik tip foliküler lenfoma • Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma • Mantle hücreli lenfoma (MHL) • Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) • T hücre / histiyositten zengin DBBHL • Kronik enflamasyon ilişkili DBBHL • EBV pozitif ileri yaş DBBHL • Lenfomatoid granülomatosis • Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma (PMBHL) • İntravasküler büyük B hücreli lenfoma • Primer kutanöz bacak tipi DBBHL • ALK pozitif DBBHL • Plazmoblastik lenfoma • Primer effüzyon lenfoması • HHV-8 ilişkili multisentrik castleman hastalığından oluşan DBBHL • Burkitt lenfoma (BL) • Burkitt ve DBBHL ayırımı yapılamayan B hücreli lenfoma • DBBHL ve klasik Hodgkin lenfoma ayırımı yapılamayan lenfoma
Matür T ve DÖ (doğal öldürücü) Hücre Neoplazileri
<ul style="list-style-type: none"> • T hücreli prolenfositik lösemi • T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi • Agresif DÖ hücreli lösemi • Sistemik EBV ilişkili çocukluk çağı T hücreli lenfoproliferatif hastalık • Hydroa vaccinaeforme dermatozu benzeri lenfoma • Erişkin T hücreli lösemi / lenfoma • Ekstranodal nazal tip DÖ/T hücreli lenfoma • Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma • Hepatosplenik T hücreli lenfoma • Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma • Mikozis fungoides • Sezary sendromu • Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma • Primer kutanöz agresif epidermotrofik CD-8 pozitif sitotoksik T hücreli lenfoma • Primer kutanöz gama-delta T hücreli lenfoma • Primer kutanöz küçük/orta CD-4 pozitif T hücreli lenfoma • Periferik T hücreli lenfoma • Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma • ALK pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) • ALK negatif anaplastik büyük hücreli lenfoma

2.1.2.1. Non-Hodgkin Lenfoma

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), histopatoloji, klinik davranış, tedaviye yanıt ve klinik sonuçlar açısından farklılıklar gösteren, heterojen bir grup lenforetiküler malignensidir (11). NHL, diffüz büyük B hücreli (%31-50), foliküler (%22), marjinal zon ya da MALT (%8), periferel T hücreli (%7-15), küçük lenfositik B hücreli (%7), mantle hücreli (%6) ve diğerleri (%11) olmak üzere birçok alt tipe ayrılır (8, 12, 13). NHL'lerde tedavi tümör grade'ini de kapsayan birçok faktöre dayanır ve grade; düşük, intermediate ve yüksek dereceli şeklinde ifade edilir (6). Histolojik grade ile FDG tutulum derecesi arasında direkt bir korelasyon söz konusudur (14). Yapılan bir çalışmada, lenfoma tiplerinin FDG aviditelerine bakılmış ve DBBHL'ların %97'si, foliküler lenfomaların %95'i, T hücreli lenfomaların %85'i, küçük lenfositik hücreli lenfomaların %83'ü, ektranodal marjinal zon lenfomaların (lokalizasyona göre çeşitlilik göstermekle birlikte) %55'i ve primer kutanöz anaplastik T hücreli lenfomaların %40'ı FDG avid bulunmuştur (15). Ektranodal lenfomalarda gastrik tutulumda duyarlılık düşükken (%39), akciğer ve parotis tutulumlarında %100'e çıkabilmektedir (16).

Yeni tanı NHL hastalarının yaklaşık %40'ı düşük derecelidir. Düşük dereceli lenfomalar yavaş seyirli olup, hastalar genelde tek ajan kemoterapi ya da konservatif (bekle-gör) yaklaşımlarla tedavi edilirler. Bu hastaların yönetiminde FDG-PET sınırlı rol oynamaktadır (6). Daha önce de belirtildiği gibi, düşük dereceli lezyonlar (MALT gibi) daha az metabolik aktivite, dolayısıyla daha düşük FDG tutulumu gösterirler ve bu da yanlış negatifliklere yol açabilir (17). Küçük lenfositik lenfoma, anaplastik T hücreli lenfoma ve splenik marjinal zon lenfomanın yanı sıra marjinal zone lenfoma ve periferel T hücreli lenfoma gibi alt tiplerin de FDG aviditeleri düşüktür (15, 18). Ayrıca bu tip lenfomalarda tedavi sonrası rezidüel hastalık varlığı anlamlı olmayabilir ve tedavi edilmese bile 10-12 yıllık bir yaşam süresi mevcuttur. PET, bu hastalarda yüksek dereceli hastalığa dönüşümün (vakaların %10-20'sinde) değerlendirilmesinde rol oynar (6).

Intermediate dereceli lenfomalar yeni tanı olguların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır ve tedavi, KT kombinasyonu ile bölgesel radyoterapiyi (büyük kitlesi

olan veya erken evre hastalarda) kapsar (6). Bu tip lenfomalarda FDG-PET hastalık yayılımını ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılır. Böylece gerekirse tedavi rejimleri değiştirilerek daha uzun bir sağ kalım elde edilebilir.

Yüksek dereceli lenfomalar NHL'ların %5-10'unu kapsamaktadır (6). Yüksek dereceli tümörler, düşük derecelilere göre daha fazla metabolik aktivite ve dolayısıyla daha yüksek FDG tutulumu gösterirler (16). NHL'de diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve grade 2-3 foliküler lenfomalar en yüksek FDG metabolizmasına sahip alt tiplerdir (19). Tedavi edilmeyen yüksek dereceli NHL'li hastaların yaşam süreleri haftalarla sınırlıdır. Agresif kemoterapi kombinasyonları ile tedavi edilirler. Tedavi ile remisyon hastaların %60'ında başarılabilir (6). Yüksek dereceli lenfomaların FDG aviditeleri oldukça yüksek olup, evreleme ve tedaviye cevapta PET görüntüleme kullanılabilir.

T-hücreli lenfomalar NHL'lerin yaklaşık %12'sidir (20). T hücreli lenfomalar B hücreli lenfomalara göre daha kötü prognoza sahip olup, 5 yıllık yaşam süresi %15-30 civarındadır ve sıklıkla ektranodal yayılımı vardır (12, 20). Genelde T- hücreli lenfomalar, periferal (primer nodal ve primer sistemik [ekstranodal]) ve lösemik alt tiplere ayrılabilirler. Çoğu T hücreli lenfomalar FDG pozitifdir ancak yavaş seyirli lezyonlar düşük FDG tutulumu gösterebilir (12). NHL'lerin değişik alt tiplerinde, FDG tutulum dereceleri tablo 2'de mevcuttur.

Tablo 2. HL ve NHL'lerin değişik alt tiplerinin FDG tutulum dereceleri (10).**B-Hücreli NHL:**

Diffuz büyük B hücreli lenfoma	Yüksek
Burkitt lenfoma	Yüksek
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	Yüksek
Foliküler lenfoma (grade 3)	Orta-Yüksek
Foliküler lenfoma (grades 1-2)	Düşük-Orta
Mantle hücreli lenfoma	Düşük-Orta
Marginal zon lenfoma (MALTomaları da içeren)	Yok-Yüksek
Küçük lenfositik lenfoma	Yok-Düşük

Hodgkin Lenfoma:

Noduler sklerozan	Yüksek
Miks selüler	Orta-Yüksek
Lenfositten fakir	Orta-Yüksek
Lenfosit predominant	Düşük

T-Hücreli Lenfoma:

Ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma	Yüksek
Periferel T hücreli lenfoma	Yüksek
Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma	Orta
Kutanöz T hücreli lenfoma	Orta
Mikozis fungoides ve Sezary sendromu	Düşük

2.1.2.2. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin hastalığı, yılda 7500-8000 civarındaki insidansı ile genç Amerikan nüfusunun en sık malignitelerinden biridir (6, 21). Hastalık için bimodal yaş dağılımı söz konusudur; ilk pikini 20'li yaşların sonunda yaparken, ikinci piki 50'li yaşlardır (21). Hodgkin hastalığının 4 alt tipi mevcuttur: Nodüler sklerozan (en sık), mikst selüler (2. en sık), lenfosit predominant (iyi prognoz), lenfositten fakir (en kötü prognoz) (22). FDG aviditeleri söz konusu olduğunda ise nodüler sklerozan tipin en

fazla, lenfosit predominant tipin ise en düşük aviditeye sahip olduğu görülmektedir (16).

Hodgkin hastalığı için, tanı anındaki evre ve tümör hücre tipi hastanın prognozunu ve tedavi seçeneğinin belirlenmesinde önemlidir (23). Çünkü hastalık yaygınlığı, relapssız yaşam süresi ve tüm yaşam süresini etkileyen en önemli faktördür ve tedavi öncesi doğru evreleme, uygun tedavi açısından temel unsurdur (9). 5 yıllık yaşam süresi, evre I ve IIA hastalarda %90'a ulaşırken, ileri evre hastalarda (evre IVA veya IVB) bile %70 gibi yüksek oranlardadır (23).

Ne yazık ki, konvansiyonel evreleme metodları ile hastalığın tüm yayılım yerlerini göstermek oldukça zordur. Bu yöntemlerle, tanı anında sadece supradiyafragmatik tutulumu olduğu tahmin edilen hastaların %20-30'unda, evreleme amaçlı laparotomide diyafragma altında da hastalık tutulumu olduğu gösterilmiştir (24). Ancak laparotomi, invaziv ve –bilhassa splenektomili hastalarda– uzun ya da kısa dönem komplikasyonları olan bir yöntemdir. Lenfoma için optimal evreleme yöntemi hem non invaziv olmalı, hem de hastalık yayılımının olduğu tüm bölgeleri gösterebilmelidir.

BT ya da MRG lenfoma hastalarının değerlendirilmesi ve evrelemesi için kullanılan ilk basamak görüntüleme yöntemleridir. Bu yöntemlerle hastalık tutulumu anatomik olarak gösterilebilir. Bu yöntemlerde tümöral yayılımı tanımlamada lenf nodu boyutu kullanılır. Genelde (anatomik lokalizasyona da bağılı olarak), 1 cm'den büyük lenf nodu varlığı hastalık tutulumu açısından şüphe uyandırır. Ancak, normal boyutlu lenf nodları malignite barındırabileceği gibi, büyümüş lenf nodları da enfeksiyona bağılı olabilir. Bununla birlikte karaciğer, dalak ve kemik iliği tutulumları da konvansiyonel yöntemlerle tespit edilemeyebilir.

Galyum-67 lenfoma görüntülemede kullanılır ancak birçok limitasyon söz konusudur. Öncelikle galyum çalışmasının tamamlanması günler sürer (PET görüntüleme enjeksiyondan 1 saat sonra yapılabilir). İkinci olarak tümör-zemin aktivite oranı, PET'de galyuma göre daha fazladır (17). Torakal görüntüleme için yeterli olmakla birlikte, karaciğer ve barsaklardaki fizyolojik aktivite nedeni ile abdominal değerlendirmede sensitivite oldukça düşer (25). Üçüncü olarak ise

galyum çalışması, düşük anatomik ve uzaysal rezolüsyonuna bağlı olarak FDG-PET ile karşılaştırıldığında, küçük lezyonları saptamada yetersiz kalabilir (19, 25). Bu limitasyonların bir sonucu olarak PET’de tespit edilen lezyonların, %36’ya varan oranlarda galyum çalışmasında görülmediği saptanmıştır (17). Ayrıca, tedavi öncesi galyum tarama pozitif olmadıkça, tedavi sonrasında negatif bir galyum çalışması anlamlı değildir. Bunun yanı sıra tedavi sonrasında non-spesifik hiler tutulum rekürren hastalık açısından kafa karıştırıcı olabilir (26). Sonuçta, lenfoma hastalarının değerlendirilmesinde, FDG-PET görüntüleme, galyuma kıyasla çok daha duyarlıdır (27, 28). Şekil 1’de Ga 67 ile FDG-PET görüntüleri karşılaştırılmıştır.



Şekil 1. Soldaki görüntü galyum , sağdaki görüntü ise PET çalışmasına aittir.

Galyumda zemin aktivitenin yüksek oluşu dikkati çekmektedir

2.1.3. Evreleme

Ann-Arbor klasifikasyonu, hem HL hem de NHL’de uygulanabilir olup, hastalığı 4 evreye ayırır (13, 22). Evre I’de hastalık diyafragmanın bir tarafında ve tek lenf nodu/lenf nodu grubuyla ya da ektranodal organla (diğer organ ve ya lenf

nodlarına yayılım olmaksızın) sınırlıdır. Evre II'de diyafragmanın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf nodu grubu tutulumu ya da ≥ 1 lenf nodu tutulumuyla birlikte ekstranodal tutulum söz konusudur. Evre III'de ise diyafragmanın her iki tarafında ≥ 2 lenf nodu grubunda tutulum varken evre IV kemik, kemik iliği, karaciğer ve akciğer gibi diğer ekstranodal organlarda yaygın hastalıkla seyrederek. Eğer lokalize tek bir ekstranodal tutulum varsa evrenin yanına 'E' ibaresi konur. Sistemik semptom varlığı ($\geq 38^\circ\text{C}$ ateş, gece terlemesi veya 6 ay içinde %10'dan fazla kilo kaybı) 'B' ile ifade edilir (sistemik semptom yok ise 'A' ile gösterilir). 10 cm'den büyük lenf nodu gibi büyük kitle varlığında 'X' simgesi kullanılır (22).

2.1.4. Tedavi

HL ve agresif NHL'lar, sitotoksik kemoterapiler ve monoklonal antikolar ile tedavi edilirler. Kemoterapotikler, hücre bölünmesini ve deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini engelleyerek malign ya da malign olmayan bölünen hücrelerde ölüme neden olurlar. Sınırlı hastalık veya rezidü kitlenin varlığında ise radyoterapi (RT) kullanılabilir. Monoklonal antikolar ise antijenlere bağlanarak; apoptozis, kompleman ilişkili lizis, antikor bağımlı hücrel sitotoksosite yoluyla malign hücrelere etkirler (29). Bazı yavaş seyirli lenfomalarda, mekanizması monoklonal antikora bağlı radyasyon yayan radyoaktif bir madde temelli radyoimmünoterapi kullanılabilir (30). Rekürren veya birincil tedaviye dirençli lenfomalar, kurtarma kemoterapisini takiben otolog kök hücre nakli (OKHN) ile tedavi edilebilir.

2.2. Otolog Kök Hücre Nakli

Otolog kök hücre nakli hematolojik hastalıklar (multiple myelom, nüks lenfoma akut myeloid lösemi) ve solid organ tümörlerinin tedavisinde kullanılan, daha önceden hastadan elde edilen ve yüksek doz kemoterapi sonrası aynı hastaya geri verilen kök hücreleri tanımlar

Lenfoma hastalarının büyük çoğunluğunda antarasiklin içeren kemoterapi rejimleri ile kür sağlanabilir. Hastaların az bir kısmı ise, primer refrakter olabilir ya da

tam yanıt sonrası relaps gelişebilir. Bu hastalarda tedavi seçeneği olarak, kurtarma kemoterapisi sonrasında yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli yapılmaktadır (2).

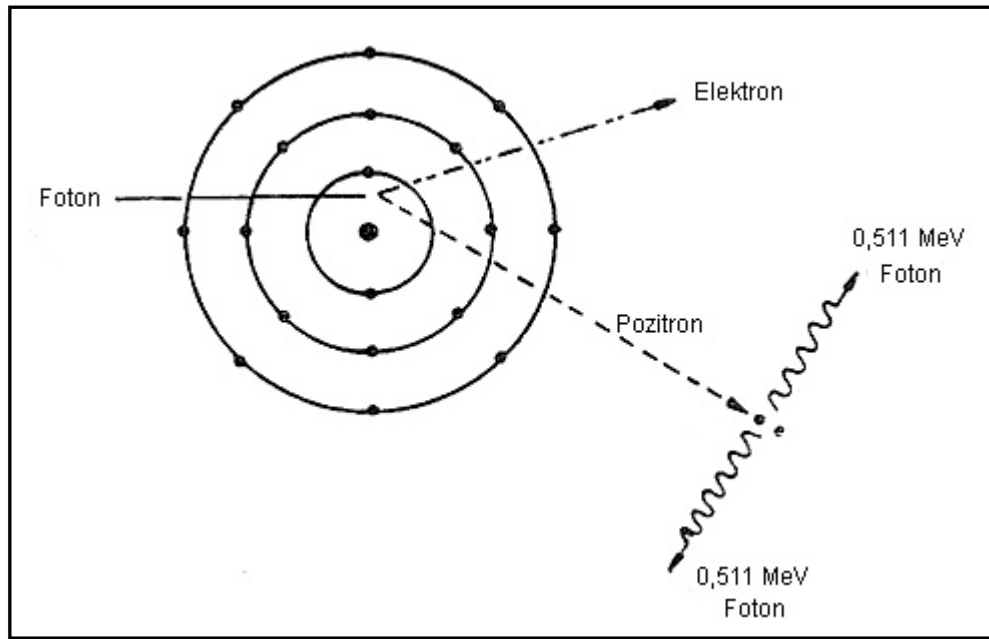
Hastadan remisyon sırasında kendi hematopoetik kök hücreleri toplanır ve dondurulur. Daha sonra toplanan kök hücrelere yüksek doz kemoterapi (sitotoksik ilaçlar, monoklonal antikolar) veya radyoterapi uygulanır. Hastaya yoğun kemoterapi uygulandıktan sonra bu kök hücreler hastaya damar yoluyla verilmektedir.

2.3. FDG PET/BT Görüntüleme

2.3.1. Genel Bilgiler

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), anihilasyon fotonu ışıması prensibine dayanan bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir.

Çekirdeğinde proton fazlalığı olan izotoplar, kararlı hale gelebilmek için β^+ (pozitron) yayarlar. Hastaya pozitron yayımı yapan radyoizotoplar enjekte edildiğinde, vücut içerisinde bulunan elektronlar ile bu pozitronlar etkileşime girerek birbirine zıt yönde eşdeğer enerjide (511 KeV) iki anihilasyon fotonu oluşur (Şekil 2). Bu fotonlar dedekte edilerek kaynak organ görüntüsü elde edilir .



Şekil 2. Anhilasyon fotonu ve çift oluşumu.

Pozitron anhilasyonu gereği dedektör halkasında kabaca eş zamanlı olarak iki foton gözlemeyi bekleriz. Anhilasyon olayı ve dolayısıyla radyoaktif trasör molekülü iki foton algılama noktasını birleştiren çizginin üzerinde bir yerde olacaktır. Foton yönleri hakkında elde edilen bu bilgi, tek fotonlu görüntüleme (SPECT) ile kıyaslandığında çok büyük bir avantaj sağlamaktadır. Kolimatörsüz olarak sağlanan bu elektronik deteksiyon sayesinde PET kameralarda gama kameralara göre sayım toplama etkinliği büyük oranda artar ve yaklaşık 3 kat daha iyi bir uzaysal rezolüsyon ile 4-5 mm'lik yapıları görüntülemek mümkün olur. İki fotonun karşılıklı olarak aynı koincidans zaman penceresi içinde saptanması durumunda, fotonların aynı anhilasyon olayından oluştuğu kabul edilir ve duyarlı görüş hacmindeki iki deteksiyon noktasını birleştiren yanıt hattı adına bir adet anhilasyon olayı kaydedilir (31).

PET/BT sistemleri, bağımsız PET ve BT tarayıcılarının tek bir kızak (*gantry*) üzerinde hasta yatağını paylaştığı bir bileşimdir. Her iki sistemin de çok kesin bir şekilde hızlanabilir olması şarttır, çünkü BT ve PET sistemlerini tek bir tarayıcıda birleştirmenin temel amacı PET görüntülerinde trasör tutulumu saptanan alanların kesin anatomik konumunu belirlemektir.

PET ve BT görüntüleri her zaman ayrı veri kümelerinden oluşurlar. Verilerin füzyone şekilde gösterilmesi yeni bir görüntü yaratmaktan çok bir süperpoze etme (üst üste bindirme) sürecidir (31).

[Flor 18] Florodeoksiglikoz 18-F FDG, en yaygın kullanılan PET radyotrasörüdür; nöroloji, kardiyoloji ve onkolojiyi kapsayan çeşitli alanlarda yararlı olduğu görülmüştür.

2-floro-2deoksi-D-glikoz'un tasarımı hidrojen atomunun yerine ^{2}C hidroksil grubunun konulduğu bir glikoz türevidir olan [14-C]-2-DG'un kullanılabilirliğine dayandırılmıştır. Glikoz ve 2-DG pek çok açıdan birbirine benzer. Her iki bileşik de kolaylaştırılmış transport yöntemiyle plazmadan taşınır ve heksokinaz enzimi aracılığıyla fosforilasyon için substrat görevi görürler. Ancak bu şeker moleküllerinin metabolik yolu üzerindeki bir sonraki enzim olan fosfoheksoz-isomeras için, ^{2}C üzerinde bir hidroksil grubu gereklidir. Sonuç olarak 2-DG'un ve benzer şekilde FDG'nin 6-fosfatlı türevleri, fosfoheksoz izomeras veya glikoz-6-fosfat dehidrogenaz için substrat oluşturmadıklarından dolayı hücre içinde hapsolürler. Bu metabolik yakalanma, 2-DG'a bir siklotron ürünü olan F-18 eklenmesi ile oluşan [18-F] FDG'nin, kanser hücreleri gibi metabolizması yüksek dokularda, görüntüleme ajanı olarak kullanılmasını sağlar.

Glikoz metabolizmasının malignensi kavramındaki önemi, kanser biyolojisinin anlaşılmasına bir temel oluşturmuştur. Beyin, kalp ve viseral organlarda, glikoz metabolizması kan akımı ile yakından ilişkilidir. Bazı malignensilerde bu akım bozulmakta ve tümöral glikoz metabolizmasında çevre dokuya oranla artış olmaktadır. Glikozun hücrelere girişi, bir glikoz transport proteini (GLUT) ailesinden yararlanarak, kolaylaştırılmış transport ile gerçekleşir. Tümörler dahil tüm dokularda, insülin bağımsız olarak çalışan GLUT1 bulunmaktadır.

PET görüntülerinde radyofarmasötik tutulumunun derecesini ifade eden ve FDG konsantrasyonunun semi-kantitatif, yaklaşık bir değeri olan standardize edilmiş tutulum değeri (SUV) kullanılmaktadır. Matematiksel olarak ;

$$SUV = \frac{mCi/ml (\text{İlgi alanı aktivitesi})}{mCi(\text{enjekte edilen}) / vücut ağırlığı (gr)}$$

denklemleri ile ifade edilir (31-33).

PET çalışmalarında tanı etkinliğinin iyi olması için bir takım hasta hazırlıklarının yapılması gerekir.

Bunlardan en önemlisi kabul edilebilir bir kan glikoz düzeyinin varlığıdır. Optimal görüntü kalitesi için glikoz düzeyi ≤ 150 mg/dL olmalıdır. Eğer glikoz düzeyi >200 mg/dL ise, PET çekimi kan şekeri regülasyonu sonrası yapılmalıdır. Diyabetik hastalarda insülin uygulaması gerekirse, insülin uygulaması nedeniyle kalp, karaciğer ve kaslarda FDG tutulumunun artması ve bu nedenle lezyon tespitinin azalmasını önlemek için, FDG enjeksiyonu öncesi en az bir saat beklemek gerekir. Oral anti-diyabetikler ilaçlardan metformin ve rosiglitazon FDG tutulumunu etkilemezken, sülfonil üre grubu ilaçlar insülin salgılanmasını uyararak plazma glukozunu düşürdükleri için, FDG enjeksiyonu önce kesilmeleri anlam taşır (31).

Bir diğer dikkat edilmesi gereken nokta hastanın açlık durumudur. En az 4 saat açlık yeterli olmakla birlikte, bilinen torakal patoloji varlığında kalp aktivitesini en aza indirmek için açlık süresini 12 saate kadar uzatmak gerekir. Ayrıca hem idrar artefaktının azalması, hem de mesane radyasyon dozunu azaltmak için hastaya oral ve/veya intravenöz hidrasyon uygulanmalıdır.

Tanı etkinliğini arttırmak için, FDG'nin fizyolojik tutulumunu da en aza indirmek önemlidir. Kas tutulumunu engellemek için uygulananın yapılacağı gün hastanın yorucu egzersizden kaçınması, enjeksiyon sonrasında fazla hareket etmemesi gerekir. Hastanın enjeksiyondan 5 dakika önce ve enjeksiyon sonrası ilk 20 dakika boyunca konuşmaması vokal kordlardaki tutulumun artmasını engeller. Ortamın soğuk olması ya da sempatik sistemi aktive eden ilaç kullanımı kahverengi yağ dokusunun tutulumuna neden olur. Ayrıca üriner takıntı da retroperitoneal lenf nodlarının değerlendirilmesinde sıkıntı yaratabilir. Hastanın hidrate edilmesi ve diüretik enjeksiyonu ile bu sorunun önüne geçilebilir.

PET/BT ile optimal değerlendirilme için hastaya yapılan girişim ve/veya tedavi sonrası, işleme göre değişen bekleme süreleri mevcuttur.

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında, PET görüntülemenin belli avantajları vardır:

- 1- Tüm vücut tarama olanağı sayesinde lenfoma gibi multi fokal seyreden hastalıklarda daha iyi bir değerlendirme sağlar.
- 2- Yüksek lezyon kontrastı, deteksiyonu kolaylaştırır.
- 3- Görüntülerin tomografik karakterli olması iyi bir anatomik lokalizasyon sağlar (9). PET/BT görüntüleme ise, evreleme ve tedaviye cevap açısından tüm konvansiyonel anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha yüksek doğruluğa sahiptir (34).
- 4- Lezyon tespiti, anatomik kriterlerden daha ziyade, biyokimyasal (artmış metabolizma) temellidir (9). Bu nedenle PET, BT'ye kıyasla, okült splenik tutulumun, kemik lezyonlarının ve küçük tümör odaklarının tespitinde çok daha gelişmiştir (34).

Günümüzde sağlıkta genel eğilim, uygun maliyetli tetkikleri arttırıp, invaziv prosedürleri azaltma yönündedir. Non-invaziv bir teknik olan FDG-PET görüntüleme, daha doğru bir evreleme sağlayarak, evreleme cerrahilerinin sayısını azaltır. Bunun yanı sıra tedaviye cevabı değerlendirebilir (26).

2.3.2. Lenfomalarda PET/BT

PET görüntülemenin, lenfoma hastalarının yönetiminde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (35). PET bulguları sonucu hastaların %8-40'ında evrenin değiştiği (ileri evre ya da düşük evreye geçiş) görülmüştür (19, 22, 24, 25, 35-37). Yine yapılan çalışmalarda, FDG-PET bulguları ile hastaların %15-62'sinde prosedür değişikliğine gidildiği saptanmıştır (35, 38). BT ve PET'in uyumsuz olduğu olgularda, PET'in tutulum bölgelerinin %83'ünü doğru tespit ettiği bulunmuştur (37). Komplet remisyona girdiği düşünülen hastaların %50'sinde PET pozitifliği görülebilir (35). PET ve BT görüntülerinin birleştirilmesi ile metabolik ve anatomik datalar aynı anda

görülebilir ve bu yöntemin kullanılması sadece BT ile kıyaslandığında, evreleme ve yeniden evrelemede (özellikle organ tutulumlarında) daha duyarlı ve özgül bir yöntemdir (38).

2.3.2.1. Nodal Tutulum

FDG-PET görüntüleme, lenfoma hastalarında anormal lenf nodlarının gösterilmesinde duyarlılığı oldukça yüksek bir yöntemdir (9). PET görüntülemede BT'de tanımlanan lenf nodları ile birlikte özellikle abdomende BT'nin kaçırdığı lenf nodları da saptanabilir (25).

Yapılan çalışmalarda FDG-PET'in tutulum yerlerini saptamadaki duyarlılığı %62-100 arasında bulunmuştur. Ancak bu çalışmalar oldukça heterojen gruplarda yapılmıştır (19, 26). Buna rağmen BT'ye kıyasla FDG PET'in lenf nodlarını saptamada daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (14).

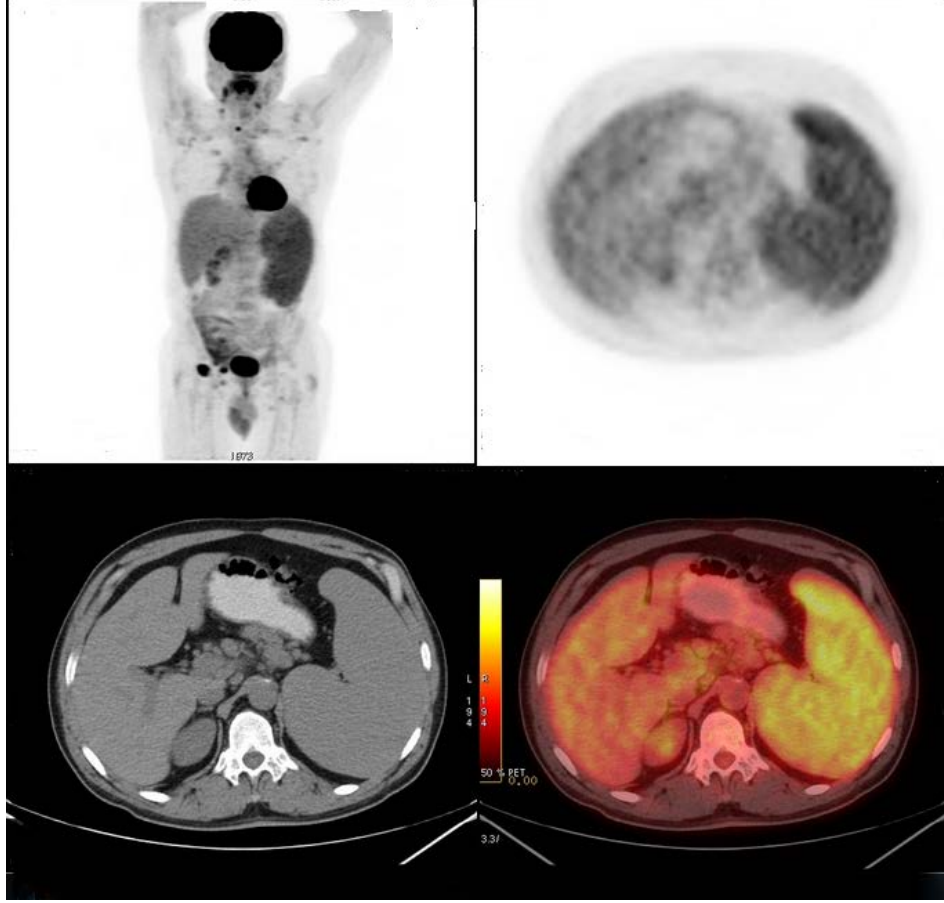
2.3.2.2. Ekstranodal Tutulum

Ekstra nodal organ tutulumu (dalak, karaciğer ve kemik iliği), izole nodal hastalıkla kıyaslandığında kötü prognoz göstergesidir ve PET görüntülemede BT'ye kıyasla %57 daha fazla ekstranodal hastalık tespit edildiği gösterilmiştir (24).

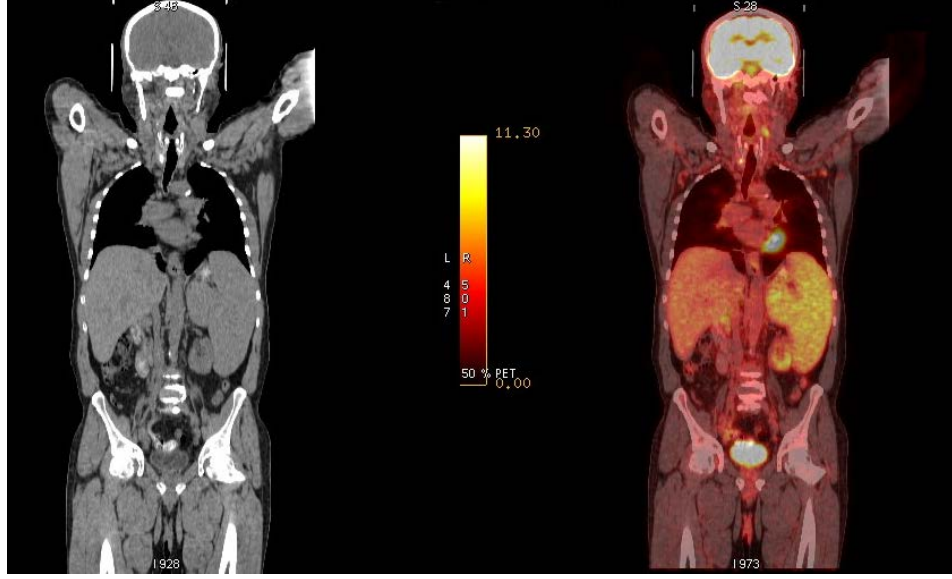
Lenfomada dalak ve karaciğer tutulumu:

HL'de hepatik ve splenik tutulum (Şekil 3a ve 3b) oranları sırasıyla %3,2 ve 23; NHL'de ise sırasıyla %15 ve %22'dir (24). Başka görüşlere göre ise splenik yayılımında oran daha yüksektir (HL'lerin %30-40'ında ve NHL'lerin %10-40'ında) hatta HL'li hastaların %10'unda infradiyafragmatik olarak tutulan tek bölge dalaktır (39). Organ boyutu, tümöral yayılımın değerlendirilmesi için zayıf bir belirteçtir bu nedenle konvansiyonel görüntüleme yöntemleri, ekstranodal yayılımın değerlendirilmesi için uygun yöntemler değildir ve dalak büyüklüğü olan hastaların yaklaşık %30'unda, büyümenin nedeni malign infiltrasyon değildir (24).

BT'nin dalak infiltrasyonunda duyarlılığı %15-37, karaciğer infiltrasyonunda ise %19-33'tür (24). PET'in duyarlılık ve özgüllüğü ise sırasıyla %80-100 ve %100'dür (39).



Şekil 3a. PET/BT görüntüsünde transaksiyel kesitte ve MIP görüntüsünde diffüz dalak tutulumu.

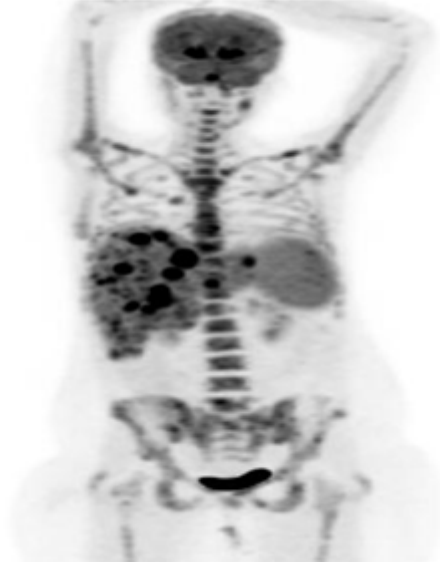


Şekil 3b. PET/BT görüntüsünde koronal kesitte diffüz dalak tutulumu görülmektedir.

Kemik iliğine lenfomatöz infiltrasyon:

NHL hastalarında kemik iliği tutulumu olması evre IV hastalık anlamına gelir (Şekil 4) ve daha kötü prognozludur (40). Yeni tanı HL hastalarının %5-15'inde (ortalama %10), NHL hastalarının ise %19-83'ünde (ortalama %25) tanı anında kemik iliği infiltrasyonu mevcuttur (10, 22, 24, 36, 40, 41).

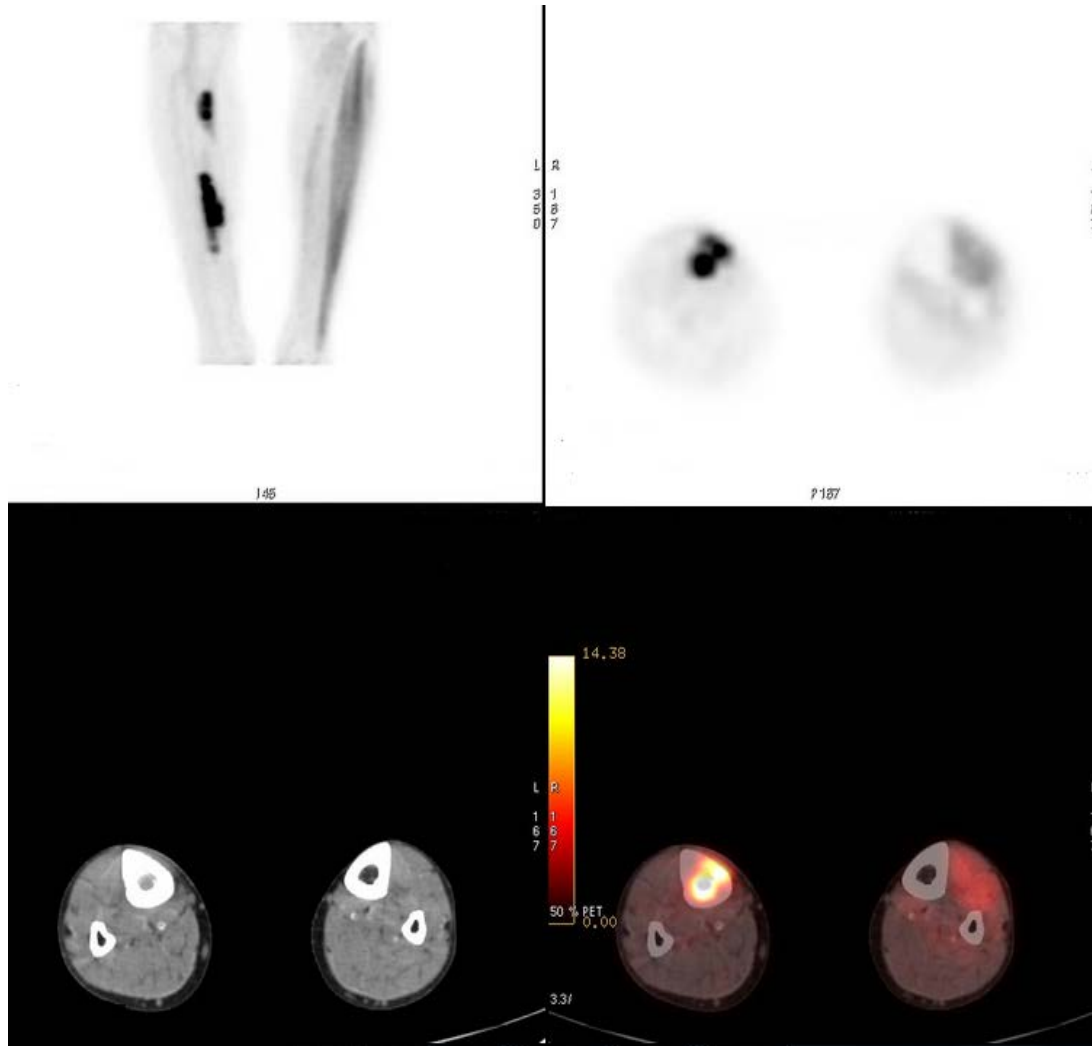
Kemik iliği tutulumunun BT'de tespit edilebilmesi için, fokal ve kemik destrüksiyonu ile birlikte olması gerekir. Ancak hastaların çoğunda kemik destrüksiyonu görülmez ve hastalar genelde asemptomatiktirler. Hem fokal hem de yaygın kemik iliği lezyonları FDG-PET ile tespit edilebilir (24).



Şekil 4. Diffüz osseöz lenfoma.

Yaygın kemik iliği infiltrasyonu, kemik iliğinde karaciğerden daha fazla FDG tutulumu şeklinde kendini gösterir (24). $^{99m}\text{Tc-MDP}$ ile kıyaslandığında FDG-PET, kemik iliği tutulumunu göstermede daha üstündür (42). Yapılan bir çalışmada FDG PET'in $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 'ye göre kemik lezyonlarını %42 daha fazla gösterdiği saptanmıştır (42). PET'in bu alandaki duyarlılığı %81- 88, özgüllüğü ise %100'dür (25, 36, 41).

Kemik iliği biyopsisi (bilateral posterior ilyak krest), kemik iliği infiltrasyonunu teyit etmede standart tanısal yöntemdir (41). Ancak, biyopsi materyali oldukça küçük hacimde olduğu için yanlış negatiflik (lokalize ya da yama tarzı tutulumla bağlı) ve dolayısıyla yanlış tedavi uygulamaları söz konusu olabilir (41). Son dönemde yapılan bir meta-analizde PET ile kemik iliği biyopsisi karşılaştırılmış ve PET görüntülemenin duyarlılığı %51 ve özgüllüğü %91 bulunmuştur (43). HL'li ve agresif histolojili NHL'li hastalarda duyarlılık daha iyidir (43). Sonuç olarak ise aynı çalışmada PET'in bu alanda iyi olduğu ancak mükemmel bir araç olmadığı, kemik iliği biyopsisi ile kombine edildiğinde, biyopsi ile saptanamayacak olan beklenmedik lokalizasyonlardaki tutulumları göstermeye yardımcı olabilir (43) (Şekil 5).

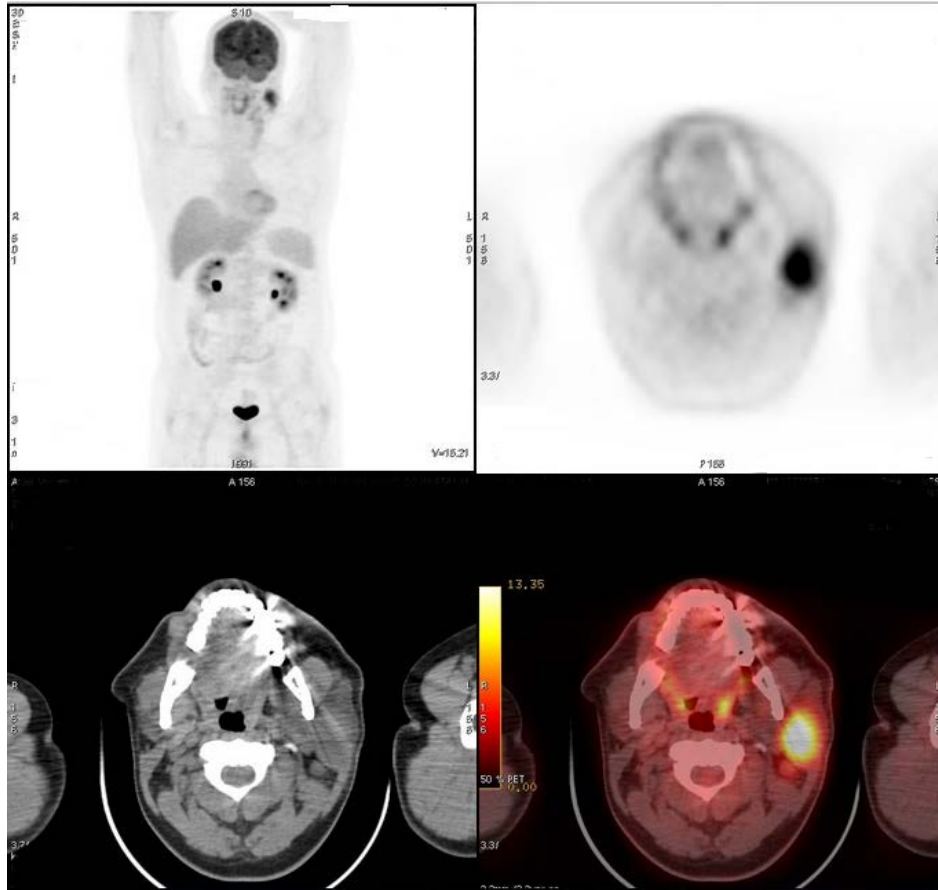


Şekil 5. Tibia'da kemik iliği tutulumu. Alt ekstremitelerde ağrısı olan hastaya yapılan ek görüntüleme sonucu tibiada lenfomatöz tutulum saptandı.

Yapılan bir çalışmada, PET görüntüleme ile, kemik iliği biyopsisi negatif olan hastaların %12,8'inde kemik iliği tutulumu saptanmıştır. Aynı çalışmada, bu kez PET'i negatif olan hastaların %5'inde biyopsi ile kemik iliği tutulumu gösterilmiştir (41). PET'in yanlış negatif olduğu vakalar, düşük ya da orta dereceli lenfomalardır ki bu gruplarda hem FDG intensitesi düşüktür hem de kemik iliğinin yalnızca %10'u tutulum gösterir. Bu iki durum düşük kemik iliği tutulumuna neden olur (41). Bu yüzden PET görüntüleme sadece biyopsiyi tamamlamak için kullanılabilir ve biyopsinin yerini alamaz (34).

2.3.2.3. Lenfomalarda diğ̈er PET/BT endikasyonları

1. Rekürrensi değerlendirme (yeniden evreleme) (Şekil 6)



Şekil 6. KİT sonrası remisyonunda seyreden hastanın 1. yılda çekilen kontrol PET/BT'sinde sol parotis bezinde relaps izlendi.

2. Tedavi cevabını değerlendirme ve prognoz tahmini:

Günümüzde tedavi cevabı değerlendirmede FDG-PET önemli yer tutmaktadır ve tedaviye tam yanıt diyebilmek öncelikli olarak PET bulgularına bağlıdır (44) (Şekil 7). Tedaviye yanıt, vizüel analizle (Juweid kriterleri) kalitatif ya da SUV ölçümleriyle kantitatif olarak yapılabilir. Kantitatif analizde, lezyon FDG tutulumu mediastinel kan havuzundan daha yüksek ise PET pozitif kabul edilir (eğer lezyon >2 cm ise) (8, 13, 44). Bazı araştırmacılar minimal rezidüel tutulumu (mediastenden az, ona eşit ya da minimal yüksek) negatif olarak yorumlarlar (45). 2 cm'den küçük lezyonlarda ise bir

istisna mevcuttur çünkü bu lezyonlarda parsiyel volüm etkisi nedeniyle, aslında olması gerekenden daha az bir tutulum görülebilir (44). Bu yüzden, 2 cm'den küçük lezyonlarda çevre zemin aktivitenin daha üstündeki her tutulum pozitif kabul edilir (8, 13, 44). Özellikle, SUV_{maks} değişikliklerinin ölçülemeyeceği, bazal çalışması olmayan hastalarda, referans olarak kan havuzunun kullanılması faydalı olacaktır (46).

Tedaviye yanıtı değerlendirmede, tümör SUV_{maks} değerlerinin istatistiksel varyasyon gösterebileceği unutulmamalıdır. Aynı lezyonun tekrarlayan ölçümleri, %8-14 oranında varyasyon gösterebilir ancak %25'in üstündeki değişimler istatistiksel varyasyonla açıklanmaz ve bu durumda tümör metabolizmasının değiştiği düşünülür (47). Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Birliği (EORTC), progresif metabolik hastalığı, tümör SUV_{maks} değerinde %25'den daha fazla artış, tümör FDG tutulumunda gözle görülür genişleme (uzun çapın %20'sinden fazla) veya yeni odak oluşumu şeklinde tanımlamıştır (48). Stabil metabolik hastalıkta SUV_{maks} değerinin %25'inden daha az yükselme ya da %15'den daha az düşme söz konusuysa, parsiyel cevap SUV_{maks} değerinde %25 veya daha fazla düşüş ve tam yanıt da FDG tutulumunun çevre dokudan ayırt edilemeyecek derecede düşmesi şeklinde tanımlanır (48).

Tedavi sonrası tarama hakkında ise çeşitli görüşler mevcuttur. Genelde PET görüntülemenin kemoterapi bitiminden sonra 3 haftadan (tercihen 6-8 hafta sonra), RT'den sonra ise 8-12 haftadan önce yapılmaması önerilmektedir (8, 10, 13, 44). Ayrıca bazı görüşlere göre, kemoterapi bitiminden sonra en az 10 gün beklenmelidir (49).

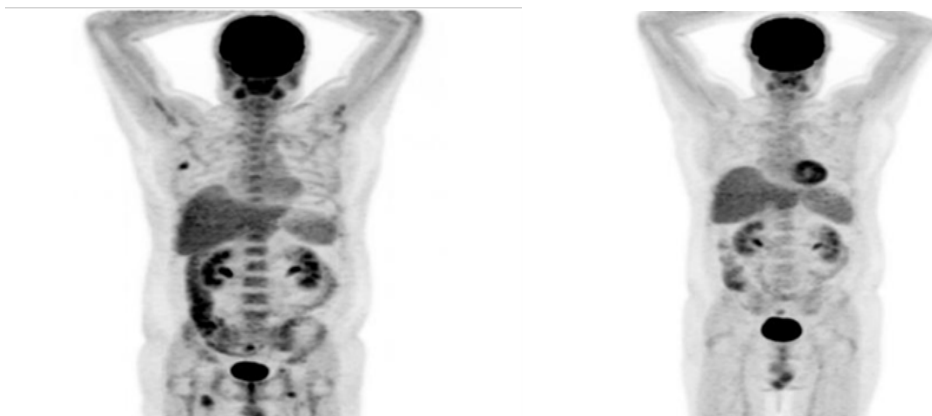
İlk basamak kemoterapinin amacı tam yanıtı sağlamaktır çünkü bu durum parsiyel yanıtı göre daha uzun progresyonsuz yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur (11). Başlangıç kemo ya da radyoterapinin ardından, tümör boyutundaki değişimden önce metabolizmasında değişiklikler meydana gelir (19). Kemoterapinin bitiminden sonra persistan FDG tutulumu, tedavi cevapsızlığının ve daha kısa progresyonsuz yaşam süresinin göstergesidir (3, 21, 50-52). HL hastalarıyla yapılan bir meta-analiz çalışmasında, ilk basamak kemoterapinin ardından rezidüel hastalık

değerlendirmesinde, FDG PET'in duyarlılığı %84, özgüllüğü ise %90 bulunmuştur (53). İlk basamak kemoterapiden sonra pozitif PET'i olan hastalarda, %62-100 arasında relaps görüldüğü bildirilmiştir (11, 21, 50-52). Tedavi ardından elde edilen negatif bir PET çalışması ise düşük relaps riski (%4-16) ve daha uzun hastalısız sağ kalımla ilişkilidir (11, 21, 50, 51).

Klinik açıdan bakılacak olursa, birkaç kür kemoterapinin ardından yapılan PET çalışmasının negatif olması, hastalarda kalıcı remisyon sağlanmasında önemli yer tutar.

FDG-PET çalışmasının ilk kür kemoterapinin ardından yapılması, tedavi sonuçlarına ilişkin önemli ölçüde fikir edinilmesini sağlar (23). Kemoterapiden sonraki 1. günde bile FDG metabolizmasında belirgin düşüş görülebilir (54). Bu kapsamda 1., 2. ve 4. kürlerden sonra PET değerlendirmesi yapılabilir.

İki kür kemoterapi sonrasında, olumlu sonuç alınan hastaların SUV değerlerinde daha fazla düşüş olduğu görülmüştür (55). Bazal çalışmaya göre SUV_{maks} değerlerinde %66'dan daha fazla düşüş olması durumunda hastalısız yaşam süresi %79, %66'dan daha az düşüşlerde ise %21 olarak belirtilmiştir (55). Diğer bir çalışmada ise 2 kür ABVD protokolünden sonra, PET'i pozitif olan hastalarda tedavi başarısızlığı %53 oranında iken, negatif olan hastalarda bu oran sadece %8'dir (45).



Şekil 7. Kemoterapi ardından tedaviye tam yanıt görülmektedir.

Akılda tutulması gereken bir konu ise negatif PET hastalığın total eradikasyonunu göstermediğidir. Ancak önemli ölçüde hücre ölümünün gerçekleştiğini gösterir. İlk kür ya da mid siklus taramanın negatif olması, tedavinin tamamlanması ile daha fazla hücre ölümü olacağını ve kür olasılığının yüksek olduğunu gösterir (34).

3. Skar-rezidüel tümör ayrımının yapılması:

Lenfoma hastalarının %30-64'ünde tedavi bitiminden sonra rezidüel kitle kalabilir (11, 19, 56). Tedavi sonrası rezidüel kitle klinik açıdan sorgulanması gereken bir durumdur, çünkü kitle, fibrotik dokudan ibaret olabileceği gibi canlı tümör hücresi de içerebilir. Buna rağmen, rezidüel kitlesi olan hastalarda sadece %18 oranında relaps gelişebileceği belirtilmiştir (50, 57). Ne yazık ki rezidü tümör-skar ayrımını yapabilecek radyografik karakteristik mevcut değildir ve tanıda herhangi bir gecikme, tedavinin de gecikmesine neden olacaktır (56). PET'de ise durum farklıdır; viabl tümör hücresi içeren rezidü doku FDG tutarken, skar dokusu ya da nekrotik doku FDG tutulumu göstermeyecektir (19). BT ile karşılaştırıldığında, rezidüel kitlenin değerlendirilmesinde FDG PET'in özgüllüğü (%92'ye %17), doğruluğu (%96'ya %63) ve pozitif öngörü değeri (%94'e %60) daha yüksek bulunmuştur (22).

2.3.2.4. Lenfomalarda PET/BT Görüntülemenin Limitasyonları

1. İnflamatuar lenf nodları varlığı: Enfektif odaklar FDG akümüasyonu göstererek, tümöral odaklarla karışabilir.
2. Küçük lezyon varlığı: 1 cm'nin altında lezyonlar yeterli metabolik aktivite göstermeyebilir.
3. Fizyolojik FDG tutulumları hastalık odaklarını maskeleyebilir.
4. Steroid kullanımı: Karbonhidratlar üzerindeki anti insülin etkisi nedeniyle lenfoma odaklarında düşük FDG akümüasyonuna neden olabilir.

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Haziran 2011–Şubat 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/BT ünitesine lenfoma nedeniyle yönlendirilen hastalar retrospektif ve prospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamıza, primer refrakter ya da relaps gelişmiş NHL ve HL hastaları dahil edildi. Bu hastalar arasından, kurtarma kemoterapisi sonrası (KİT öncesi) ve KİT 100. günde yapılan PET/BT taramalarından herhangi biri dış merkezde çekilmiş, lenfoma dışı nedenlerle KİT yapılan hastalar çalışmadan dışlandı.

Sonuçta 11'i HL (8 nodüler sklerozan, 2 klasik karma hücreli tip, 1 lenfositten zengin tip), 21'i NHL (8 diffüz büyük B hücreli, 5 mantle hücreli, 2 B hücreli lenfoma, 2 prekürsör T hücreli, 1 foliküler, 1 periferik T hücreli, 1 plazma hücre diferansiyasyonu gösteren, 1 küçük lenfositik) olmak üzere toplam 32 hasta (20 E, 12 K, yaş aralığı 22-65, ortalama yaş 44,5) çalışmaya dahil edildi (Tablo 3).

32 hastada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane bilgi sistemi (*Nexus*) sistemi üzerinde veya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi KİT merkezindeki hasta dosyalarında yer alan tetkikleri incelenerek tanı anındaki β 2 mikroglobulin, Hb, BK, LDH değerlerine, evrelerine, histolojik alt tiplerine, performans durumlarına bakıldı.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.

Hastalar	
Sayı	32
Yaş	
Ortalama	44,5
Aralık	22-65
Cinsiyet	
Erkek	20
Kadın	12
Tanı	
HL	
	2
Klasik karma hücreli	8
Nodüler Sklerozan	1
Lenfosit zengin	
NHL	
DBBHL	8
FL MHL	1
B hücreli lenfoma	5
Periferik T-hücreli	2
Prekürsör T-hücreli	1
Plazma hücre diferansiyasyonu gösteren lenfoma	2
Küçük Lenfositik lenfoma	1

3.2. PET-BT Görüntüleme

3.2.1. Hasta hazırlığı

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar çekim öncesi en az 4 saat aç bırakıldı. 18F-FDG enjeksiyonundan önce hastaların kan şekeri glukometrik yolla ölçüldü. Hiçbir hastaya BT taraması sırasında intravenöz kontrast uygulanmadı. FDG-PET/BT görüntüleme için gereken FDG dozu erişkin için hasta başına 7-10 mCi (259-370 MBq) olacak şekilde kiloya göre ayarlandı.

3.2.2. Görüntüleme

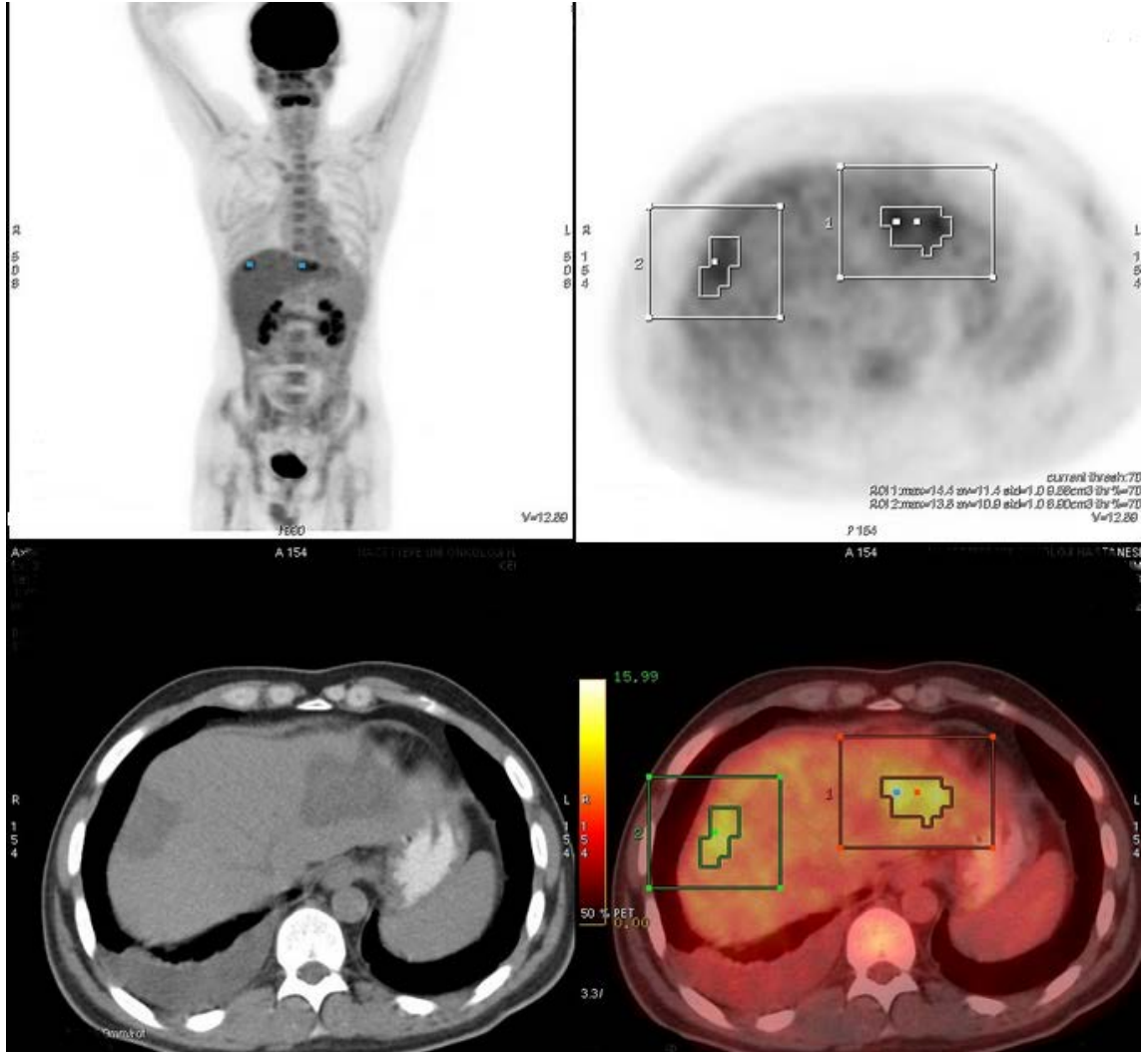
Enjeksiyondan ortalama 60 dk sonra 3D moda, yatak başına 3 dakika olacak şekilde tüm vücut PET/BT tarama hibrid PET/BT görüntüleme cihazında (GE STE, GE Healthcare) yapıldı. Hastalara gereklilik durumunda çeşitli bölgelerden 1 veya 2 yatak pozisyonunda ek görüntülemeler alındı. Hastalardan scout tarama BT, genel olarak ilgili tarama bölgesine 120 keV, 300 mA protokolü ile yapıldı. Takibinde yukarıda belirtilen parametrelere uygun şekilde PET görüntüleri kaydedildi. PET görüntüleri, 2 iterasyon 8 subsets post proses *Gaussian filter* rekonstrüksiyon yöntemi kullanılarak elde edildi. BT görüntüleme ile elde edilen doku dansiteleri esas alınarak yapılan atenüasyon düzeltmesi sonucu PET/BT füzyon görüntüleri elde edildi. Hastalara BT taraması sırasında iv kontrast uygulanmadı ancak gerekli hastalara oral kontrast verildi.

Görüntüler, görüntüleme biriminin bağlı olduğu AW4.6 iş istasyonu üzerinde ticari bir yazılım (Volume Viewer) ile değerlendirilerek SUV ölçümü, aşağıdaki formülle hesaplandı;

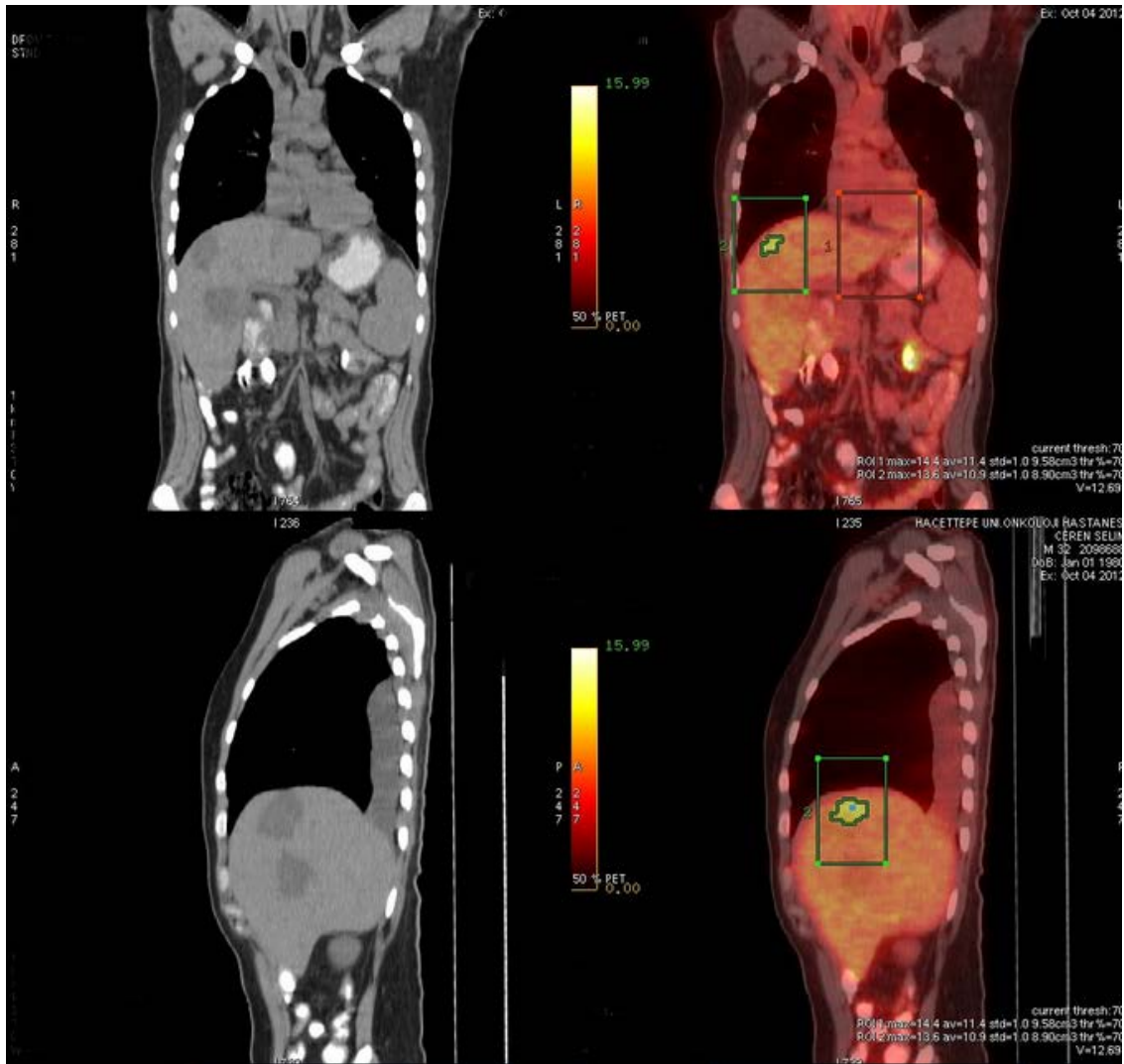
$$\text{SUV Max: doku konsant. } (\mu\text{Ci/gm}) \times \text{vücut ağırlığı (gm)} / \text{enj. dozu } (\mu\text{Ci})$$

3.2.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Görüntüler bir nükleer tıp 4. yıl asistanı ve bir nükleer tıp uzmanı tarafından birlikte değerlendirildi. Görüntülemesinde tutulumu olan hastaların lezyonlarına ROI çizildi (Şekil 8a ve 8b). Çizilen ROI'nin transaksiyel, koronal ve sagittal görüntülerde lezyonu tamamen kapsamasına dikkat edildi. Çizilen ROI'nin lezyon dışındaki çevre dokudan sayım almaması için, her lezyon ayrı threshold (eşik değer) değeri belirlendi. Farklı bölgelerde birden fazla lezyonu olan hastalar için, her bir bölgeden en büyük 3 lezyon seçilerek ROI'ler çizildi. Her bir lezyonun SUV_{max} BW, SUV_{mean} BW, SUV_{max} lean, SUV_{mean} lean, SUV_{max} BSA, SUV_{mean} BSA, SUV_{peak} BW, SUV_{peak} lean, SUV_{peak} BSA, lezyonun hacmi, TLG, total hacim ve total TLG hesaplandı.



Şekil 8a. Karaciğerde lenfomatöz tutulumu olan hastanın lezyonlarına çizilmiş ROI'nin transaksiyel görünümü.



Şekil 8b. Karaciğerde lenfomatöz tutulumu olan hastanın lezyonlarına çizilmiş ROI'nin koronal ve sagittal görünümü.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 paket programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir. Sağkalım eğrilerinde Kaplan Meier testi kullanıldı. Evre-cevap, evre-sağkalım/hastaliksız sağkalım, $SUV_{max}BW$ -cevap, $SUV_{max}BW$ -sağkalım/hastaliksız sağkalım, SUV_{lean} -cevap, SUV_{lean} -sağkalım/hastaliksız sağkalım, total TLG-cevap, total TLG-sağkalım/hastaliksız sağkalım ilişkileri için Mann-Whitney Test, Kruskal Wallis Test kullanılmıştır.

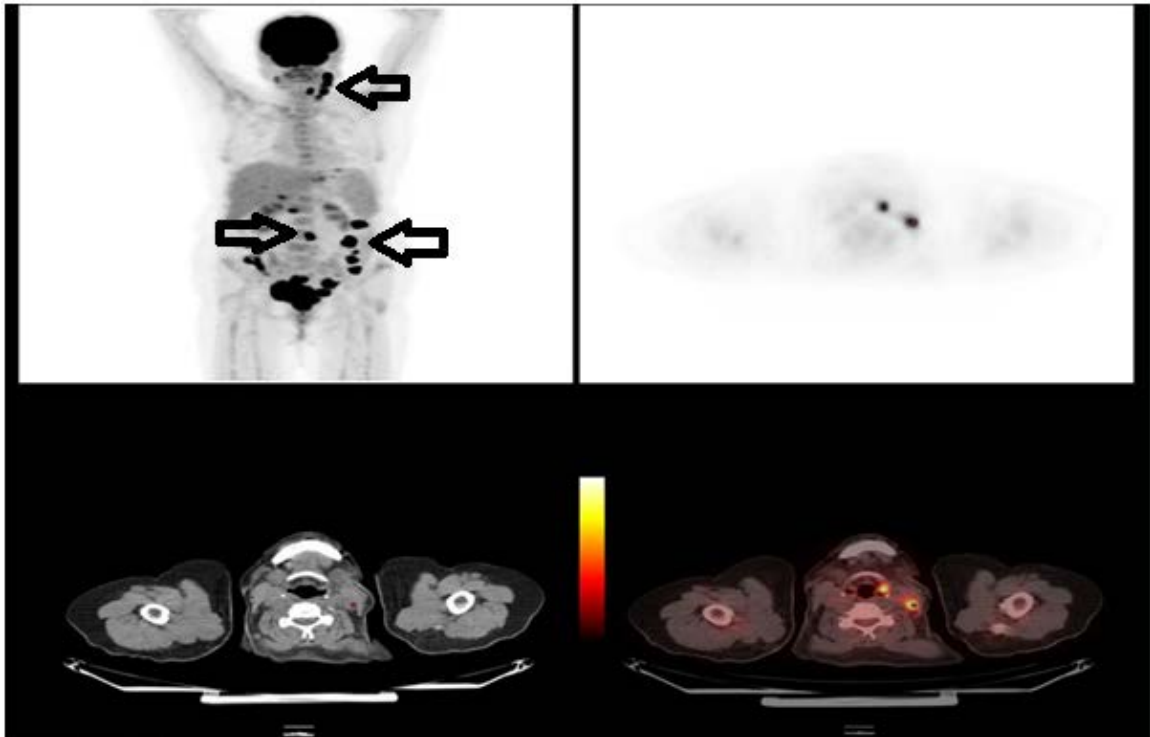
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 32 hasta ortalama 13,7 ay (4-26 ay, ortanca 12 ay) takip edildi. Hastaların 4'ü exitus oldu. 5 hasta progrese, 3 hasta regrese olurken 20 hasta remisyonda kaldı (Tablo 4). Exitus olan hastaların 3'ü HL (NS), 1'i NHL (lenfoblastik) idi. Progrese olan 5 hastanın 4'ü NHL (küçük lenfositik, periferik T hücreli, plazma hücre diferansiyasyonu gösteren, mantle hücreli düşük dereceli), 1'i HL (NS) idi. Regrese olan 3 hastanın 2'si HL (NS, klasik karma hücreli), 1'i NHL (mantle hücreli düşük dereceli) idi.

Onbeş hastanın KİT öncesi ve sonrası PET/BT çalışması negatifti. Bu 15 hastanın 12'si NHL (5 diffüz büyük B hücreli, 3 mantle hücreli, 2 B hücreli, 1 T hücreli lenfoblastik, 1 periferik T hücreli), 3'ü HL (2 NS, 1 lenfositten zengin tip) idi. Takipte 2 hastada relaps gelişirken 13 hasta remisyonda kaldı. Relaps gelişen 2 hasta evre 4 NHL (1 mantle hücreli düşük dereceli, 1 periferik T hücreli) idi (Şekil 9).

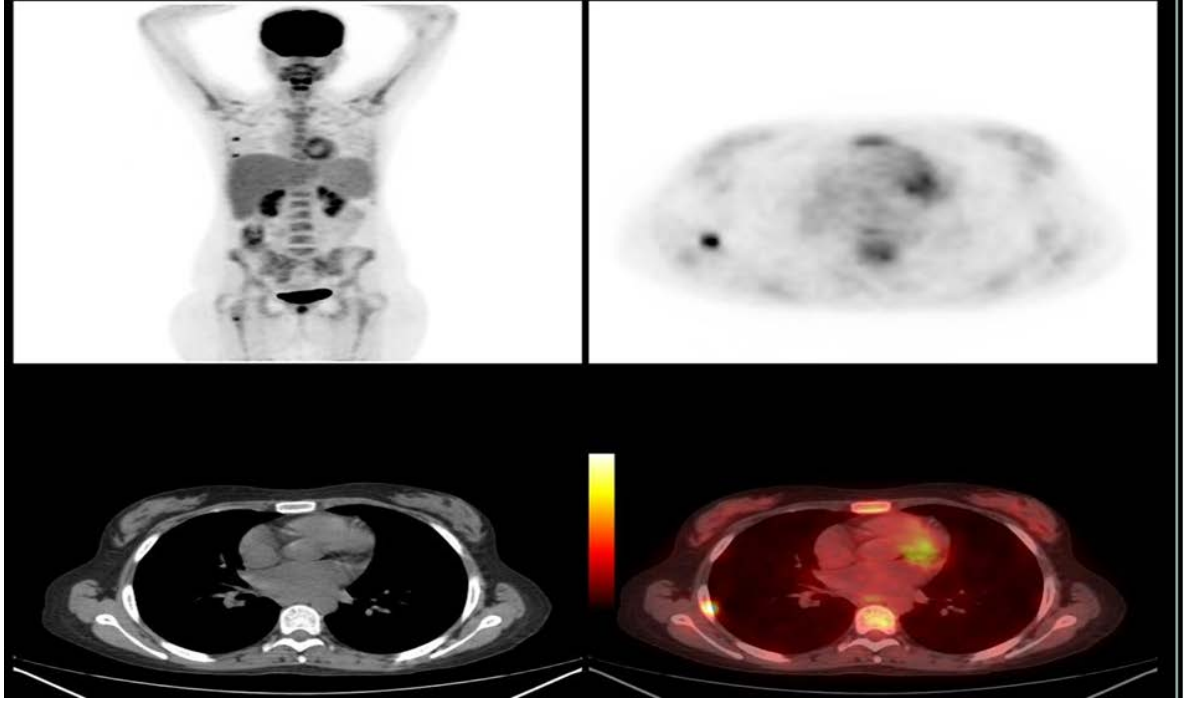
Tablo 4. KİT yapılan hastaların takip sonunda klinik durumları.

	Hasta Sayısı	Remisyon	Regresyon	Progresyon	Relaps	Ex
KİT öncesi (-), sonrası (-)	15	13	-	-	2	-
KİT öncesi (+), sonrası (-)	6	6	-	-	-	-
KİT öncesi (+), sonrası (+)	11	1	3	3	-	4
KİT öncesi (-), Kit sonrası (+)	-	-	-	-	-	-

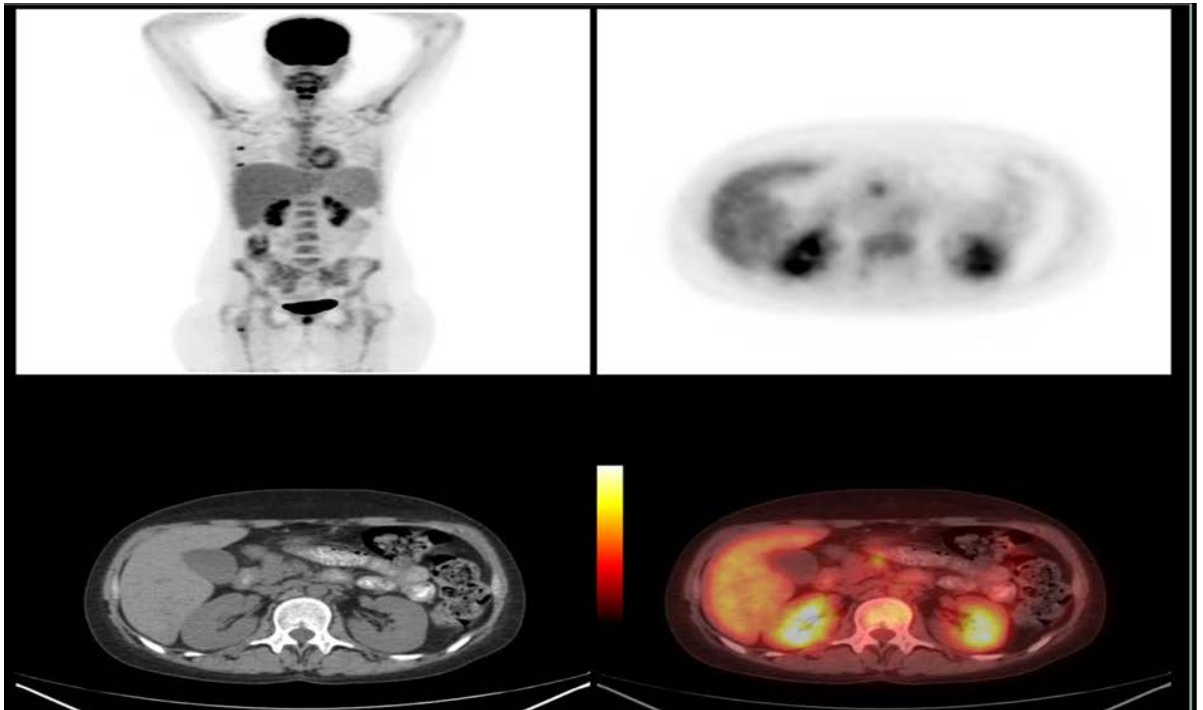


Şekil 9. KİT öncesi ve sonrası negatif PET/BT çalışması olan hastanın, 16. ayda çekilen takip PET/BT’de sol boyun ve abdomen lenf nodlarında, kolonda relaps ile uyumlu tutulumlar (Bkz. oklar).

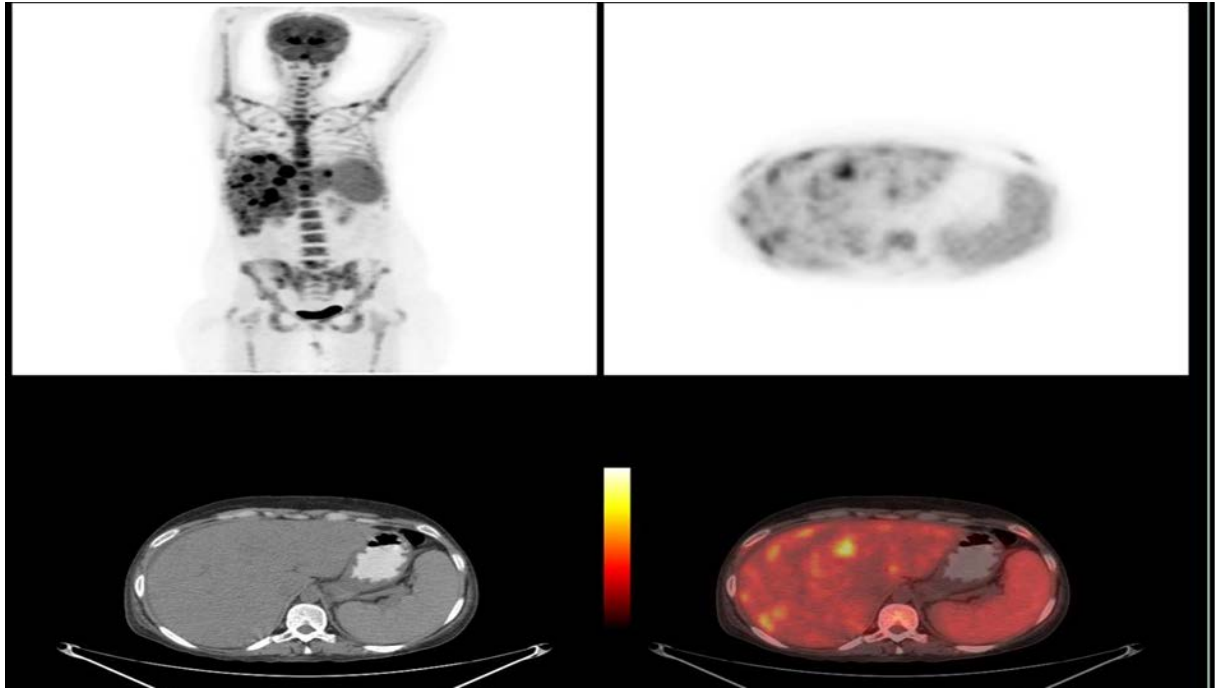
Onbir hastanın KİT öncesi ve sonrası PET/BT çalışması pozitif. Bu 11 hastanın 4’ü NHL (1 plazma hücre diferansiyasyonu gösteren lenfoma, 1 lenfoblastik lenfoma, 1 mantle hücreli düşük dereceli lenfoma, 1 küçük lenfositik lenfoma) , 7’si HL (6 NS,1 klasik karma hücreli) idi. Takipte 4 hasta exitus olurken, 3 hastada progresyon gelişti (Şekil 10a, 10b ve 10c). 3 hasta regresyon gösterdi ve 1 hasta remisyonda kaldı. Exitus olan hastaların 3’ü HL (NS), 1’i NHL (lenfoblastik lenfoma) idi. NHL olan hasta evre 3, HL olan hastaların 1’i evre 3, diğer ikisi evre 2 idi. Progresyon gösteren hastaların 1’i HL (NS-evre 2), 1’i NHL (plazma hücre diferansiyasyonu gösteren-evre 4), 1’i NHL (küçük lenfositik lenfoma-evresi bilinmiyor) idi. Regresyon gösteren hastaların 2’si HL (NS-evre 4, klasik karma hücreli-evre 3), 1’i NHL (mantle hücreli düşük dereceli-evre 4) idi. Remisyonda kalan hasta HL (NS-evre 3) idi.



Şekil 10a. KİT öncesi PET/BT çalışması pozitif olan hasta. Kostada primer hastalık ile uyumlu tutulum.



Şekil 10b. KİT öncesi PET/BT çalışması pozitif olan hasta. Abdomende lenf nodunda primer hastalık ile uyumlu tutulum.



Şekil 10c. KİT sonrası PET/BT çalışması. Karaciğerde, dalakta, tüm kemik/kemik iliğinde primer hastalık ile uyumlu tutulumlar. Progresif hastalık.

Altı hastanın KİT öncesi PET/BT çalışması pozitif iken KİT sonrası PET/BT çalışması negatifti (Şekil 11a, 11b ve 11c). Hastaların 1'i HL (klasik karma hücreli), 5'i HNL (3 diffüz büyük B hücreli, 1 foliküler, 1 mantle hücreli düşük dereceli) idi. HL olan hasta evre 2'ydi. DBBHL olan hastaların 2'si evre 2, 1'i evre 4, foliküler lenfoma olan hasta evre 1, mantle hücreli olan hasta evre 4' tü. 6 hastada remisyonda kaldı.

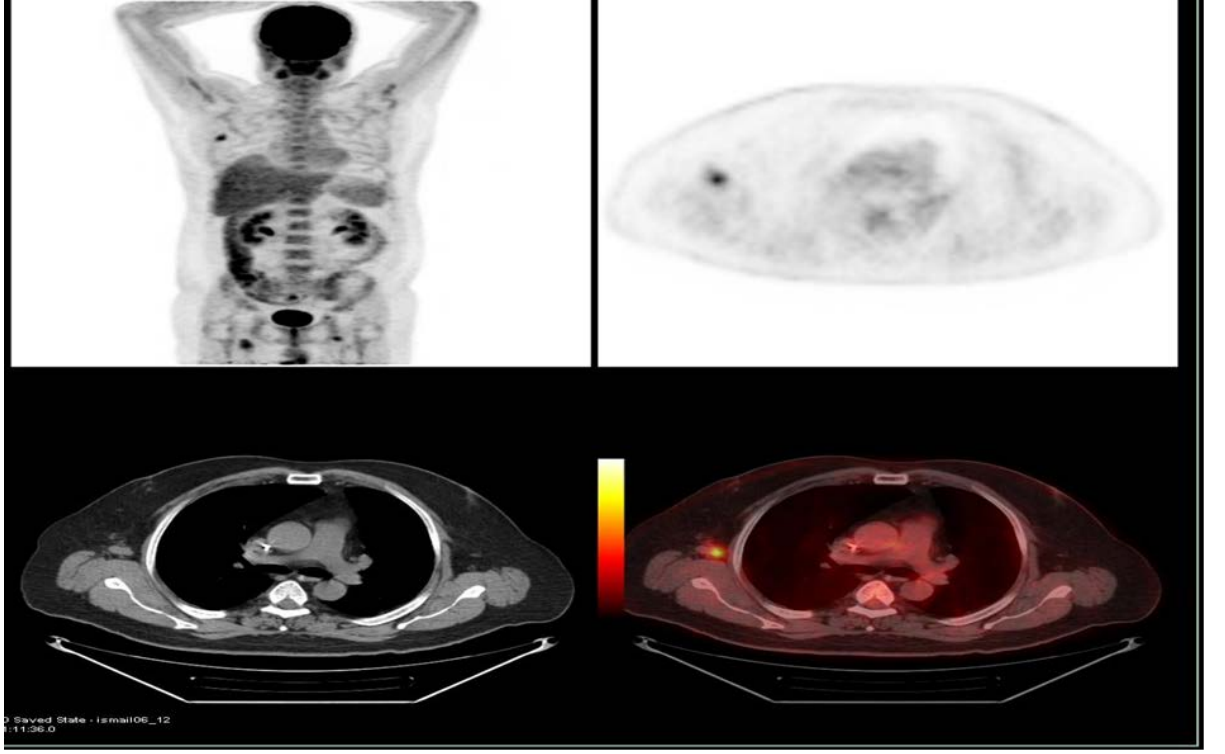
KİT öncesi PET/BT çalışması negatif olan hastaların hiçbirinin KİT sonrası PET/BT çalışması pozitif olmadı.

KİT öncesi PET'in KİT sonrası prognozu tahmin etmedeki pozitif ve öngörü değerleri sırasıyla %65 %87 ve doğruluğu %75 bulunurken, KİT sonrası PET'de bu değerler sırasıyla %100, %90 ve %94 idi.

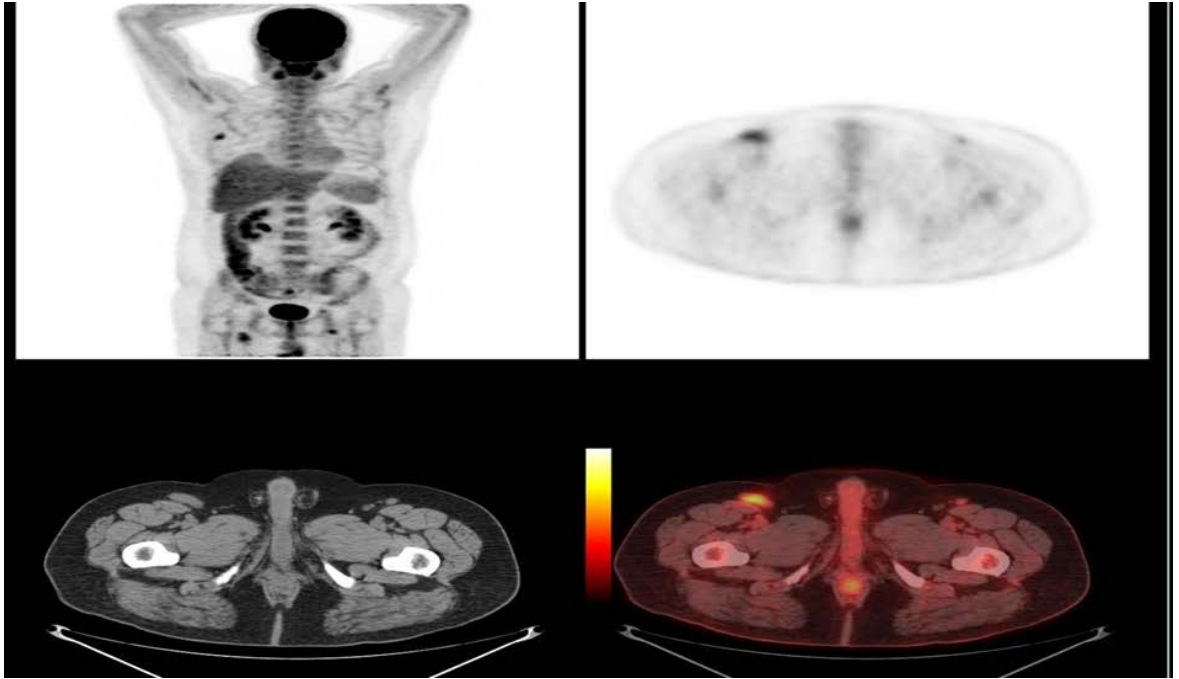
KİT öncesi PET'i negatif olan hastalarda total sağkalım süresi ortalama 14,6 ay, pozitif olanlarda 13 aydı. KİT sonrasında ise PET'i negatif ve pozitif hastalarda bu değer sırasıyla 14,8 ve 11,7 idi.

Kaplan Meier yöntemi ile bakılan KİT sonrası PET/BT cevap (KİT'e cevap) - total sağkalım ilişkisi anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 12). Değerlendirilen diğer

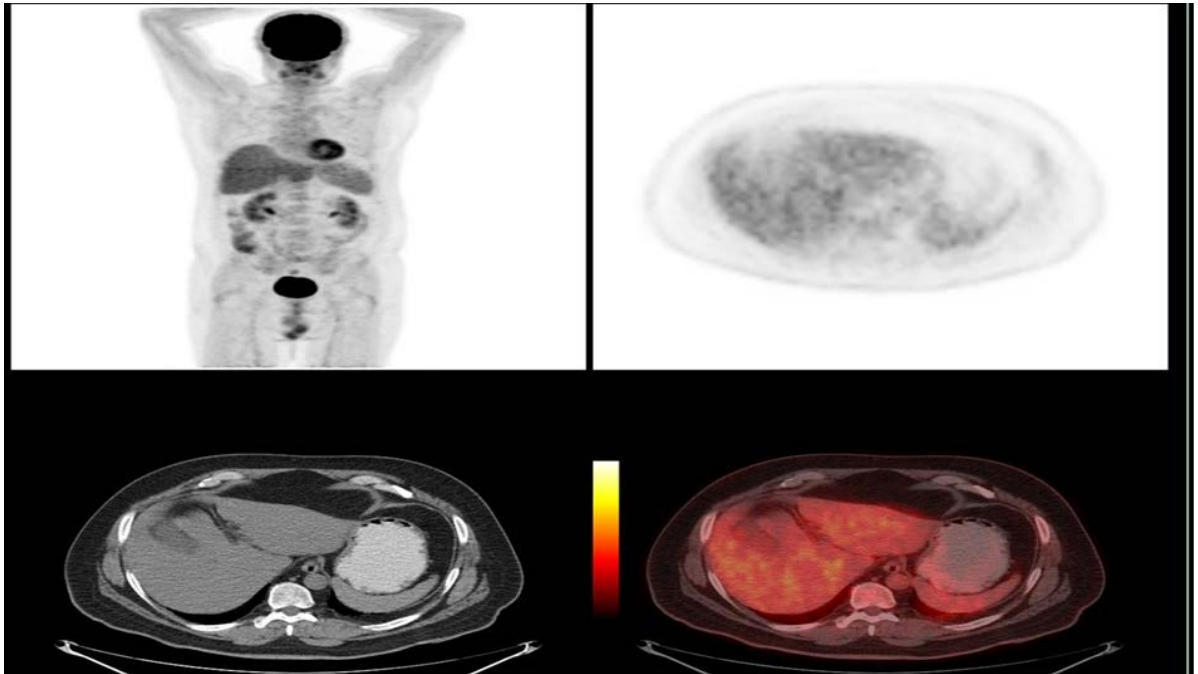
parametreler; evre-cevap, evre-sağkalım/hastaliksız sağkalım, SUV_{maxBW} -cevap, SUV_{maxBW} -sağkalım/hastaliksız sağkalım, SUV_{lean} -cevap, SUV_{lean} -sağkalım/hastaliksız sağkalım, total TLG-cevap, total TLG-sağkalım/hastaliksız sağkalım ilişkileri ise istatistiksel açıdan anlamlı değildi.



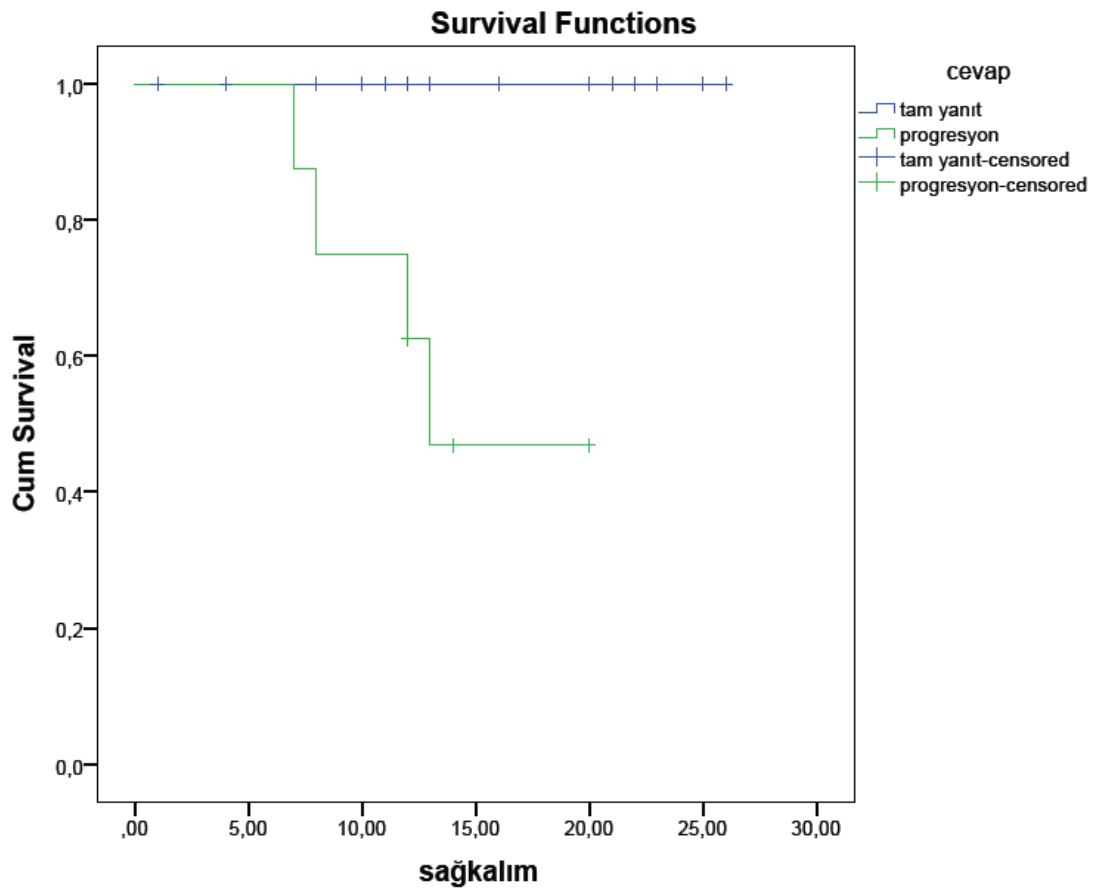
Şekil 11a. Hastanın KİT öncesi PET/BT çalışmasında sağ aksiller lenf nodunda tutulumu.



Şekil 11b. Hastanın KİT öncesi PET/BT çalışmasında bilateral inguinal lenf nodlarında tutulumu.



Şekil 11c. KİT sonrası PET/BT çalışması. Hastada aktif hastalıkla uyumlu bulgu saptanmadı.



Şekil 12. Cevap-sağkalım ilişkisi.

5. TARTIŞMA

Geçen birkaç sene içerisinde FDG PET'in lenfomada kullanımı artış göstermiştir. Konvansiyonel görüntüleme modellerine kıyasla FDG-PET görüntüleme, okült hastalık varlığını tespit etmede bile oldukça başarılıdır (58). PET'in lenfomada kullanım endikasyonları arasında, evreleme, yeniden evreleme, tedavi yanıtı ve kemosensitivitenin belirlenmesi yer alır .

Relaps gelişmiş ya da primer refrakter lenfoma hastalarında tedavide, kurtarma kemoterapisinin ardından KİT yapılması önemli bir yer tutmaktadır. KİT sonrası prognoz tahmininde ise KİT öncesi kurtarma kemoterapisine yanıt değerlendirme amaçlı yapılan FDG-PET çalışmasının büyük rolü vardır (2). Bu konuya ilişkin yapılmış pek çok çalışmada olmasına rağmen KİT sonrası yapılan FDG PET/BT görüntülemenin KİT sonrası prognozu tahminindeki rolünü kapsayan çalışma sayısı sınırlıdır.

Bu çalışmada KİT öncesi yanı sıra sonrası 100. günde yapılan PET/BT tetkikinin prognozu tahminindeki rolü incelenmiştir.

Çalışmamızda bakılan parametreler arasında, KİT sonrası 100. gün PET sonucu ile total sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.001$). Bu ilişki aynı zamanda KİT'e yanıtın total sağ kalım üzerindeki etkisini ifade etmektedir ve bu çalışmada KİT'e yanıt veren hasta grubu içerisinde yalnızca tam metabolik yanıt verenler dahil edilmiş olup, parsiyel yanıt ve stabil hastalıkla seyreden hasta gruplarında sayı az olduğu için bu gruplar ayrıca değerlendirilmemiştir. Sonuçta istatistiksel hesaplara yalnızca tam metabolik yanıt veren ve progresyon gösteren hastalar dahil edilmiştir. Buna göre KİT sonrası 100. gün PET'i negatif olan (KİT'e tam metabolik yanıt vermiş) hastalarda total sağ kalım süresi, PET'i pozitif olanlara (KİT'e yanıt vermez, progresyon gösteren) göre daha yüksektir denilebilir. Ayrıca KİT sonrası PET cevabının hastalık prognozunu tahminindeki pozitif ve negatif öngörü değerleri, doğruluk oranları sırasıyla %100, %90 ve %93,7 olarak bulunmuştur. Negatif öngörü değerinde düşüklüğe neden olan her 2 hastanın da PET negatiflikleri şüpheli olup nedenleri 'Çalışmanın limitasyonları' kısmında tartışılmıştır. Yine de bulunan bu sonuç, aynı zamanda KİT'e verilen cevabın KİT sonrası prognozu belirlemede önemli

bir yer tuttuğunu göstermektedir ve literatürde yer alan sınırlı sayıdaki çalışmanın sonucunu destekler niteliktedir.

Filmont ve arkadaşlarının 20 hasta üzerinde (6 HL, 14 NHL) prospektif olarak yaptığı kohort çalışmasında KİT sonrası yapılan PET'in PPD ve NPD değerleri sırasıyla %93 ve %89 bulunmuştur (5). Yine, Filmont önderliğinde yapılan diğer bir çalışmada KİT sonrası PET'i pozitif hastalarda 1 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %25 iken, negatif hastalarda bu oran %81'dir (59).

Kassim ve arkadaşlarının 44 agresif NHL tanılı hastada yaptığı retrospektif çalışmada ise KİT öncesi PET'in progresyonsuz sağ kalımı etkilemediği ancak KİT sonrası PET'in, hastaliksız sağ kalımla aralarında yüksek ilişki olduğu saptanmıştır (60). Bu sonuç bizim çalışmamızı literatürdeki diğer çalışmalarda daha çok desteklemektedir. Çünkü incelememiz esnasında; KİT sonrasında yapılan PET sonuçları-sağ kalım ilişkisinin aksine KİT öncesinde, bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni, PET negatif ve PET pozitif başlıkları altında oluşturulan hasta grup sayılarının KİT öncesi ve sonrasında farklılık göstermesi olabilir. Ayrıca KİT öncesi PET cevaplarının hastalık prognozunu tahmindeki pozitif, negatif öngörü değerleri ve doğruluk oranları sırasıyla %65, %87 ve %75 bulundu. Bu değerler KİT sonrası PET'in değerlerine göre düşüktü (KİT sonrası PET'in PPD %100, NPD %90 ve doğruluk %94). KİT öncesi PET'in pozitif öngörü değerinin ve doğruluğunun KİT sonrasına göre düşük olmasının nedeninin KİT öncesi pozitif olan hastaların bir kısmında KİT sonrası PET'in negatifleşmesi rol oynamaktadır. Nihayetinde bulduğumuz sonuçlar, KİT öncesi PET ile ilgili yapılmış diğer birçok çalışmayı desteklememektedir.

Örneğin; Becherer ve arkadaşlarının yaptığı 16 hastalık çalışmada KİT öncesi PET'de kurtarma KT'sine tam metabolik yanıt veren HL ve NHL hastalarında sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu belirtilirken, Cremerius önderliğinde, NHL tanılı 22 hastayla yapılan bir başka çalışmada, KİT öncesi metabolik yanıt göstermeyen hastaların KİT sonrası prognozlarının kötü olduğu saptanmıştır (3, 4). Yine Bondly ve arkadaşlarının yaptığı 100 NHL hastasının izlendiği, geniş bir hasta grubunun

incelendiği diğ er bir ç aılışmada da KİT öncesi PET'i negatif olan hastalarda hastaliksız sağ kalım süresinin daha uzun olduğu ifade edilmiştir (61).

Bizim ç aılışmamızda dikkati ç eken bir diğ er bulgu da KİT öncesi PET'i negatif olan tüm hastaların KİT sonrası PET'lerinin de negatif olmasıdır. KİT öncesi pozitif olan hastaların bir kısmında KİT sonrası PET negatifleşmiştir. Bu durum Filmont ve arkadaşlarının yaptığı ç aılışma sonucuyla uyumludur. Bu bulgu ışığında, KİT öncesi PET'i pozitif olan hastalarda ileri dönemde görüntüleme ihtiyacı varken, negatif olan hastalarda 100. gün ç aılışmasına gerek duyulmayabileceği söylenebilir. Ancak bizim ç aılışmamızda KİT öncesi ve sonrası negatif olan 2 hastada sonraki takiplerde relaps saptanması –her ne kadar şüpheli olsa da - her iki hasta grubunda, genelde KİT sonrası 1. yılda yapılan PET/BT kontrolünün gerekliliğini göstermektedir.

Ç aılışmamızda, literatürdeki diğ er ç aılışmalarda farklı olarak evre-cevap, evre-sağ kalım/hastaliksız sağ kalım, SUV_{maxBW} -cevap, SUV_{maxBW} -sağ kalım/hastaliksız sağ kalım, SUV_{lean} -cevap, SUV_{lean} -sağ kalım/hastaliksız sağ kalım, total TLG-cevap, total TLG-sağ kalım/hastaliksız sağ kalım ilişkileri de incelenmiş ancak bakılan tüm bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu durumun, 'Ç aılışmanın limitasyonları' kısmında daha ayrıntılı belirtildiği üzere hasta sayısının azlığına bağlı olduğu düşünölmektedir. Ancak daha geniş hasta grupları ile yapılacak benzer ç aılışmalarda yukarıda sayılan parametreler ile sağ kalım süreleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi, PET görüntülerinin kantitatif değerlendirmesini ön plana çıkaracak ve dolayısıyla araştırmaların objektifliği artacaktır. Böylece okuyucu farklılığına bağlı oluşacak değerlendirme hataları en aza inebilecektir.

Ç aılışmanın limitasyonları:

1. Hasta sayısı azlığı: Total hasta sayısının ve dolayısıyla her bir parametre bazında oluşturulan gruplar içindeki hasta sayılarının az olması nedeniyle, evre-cevap, evre-sağ kalım/hastaliksız sağ kalım, SUV_{maxBW} -cevap, SUV_{maxBW} -sağ kalım/hastaliksız sağ kalım, SUV_{lean} -cevap, SUV_{lean} -sağ kalım/hastaliksız sağ kalım, total TLG-cevap, total TLG-sağ kalım/hastaliksız sağ kalım ilişkileri anlamlı bulunamadı.

2. Heterojen histolojik alt tiplerin varlığı: Lenfomaların değişik alt tiplerinin prognozlarının ve FDG tutulumlarının farklı derecelerde olması nedeniyle PET/BT sonuçlarının güvenilirliği, değerlendiren kişilerden bağımsız şekilde etkilenmektedir. Bizim çalışmamızda relaps gelişen 2 hastanın KİT öncesi ve sonrası yapılan PET'leri negatifti. Bu hastalardan biri (65 yaşındaki kadın hasta, mantle hücreli lenfoma) düşük dereceli lenfomaydı. Bilindiği üzere düşük dereceli lenfomalarda FDG tutulumu olmayabilir veya çok düşük seviyededir. Bu nedenle bu hastada kurtarma kemoterapisine ve KİT'e yanıtın değerlendirildiği PET negatifliği gerçek yanıtı yansıtmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Takip süresinin kısa olması: Çalışmamızın ortalama takip süresi 13,7 ay (4-26 ay) olması nedeniyle hastaların bir kısmına 1. yıl kontrol PET/BT'si yoktu. Bu yüzden, takip süresi 1 yıldan az olan ve konvansiyonel yöntemlerle takip edilen hastalarda nüks saptanmaması, nüks varlığı açısından şüphelere yol açmaktadır.

4. Görüntüleme alanının sınırlılığı: Çalışmamızda PET/BT görüntüleme verteksten uyluk ortasına kadar alınmaktadır. Bu durum görüntüleme alanı dışında alan bölgelerin, özellikle de kemik iliği tutulumunun, değerlendirilmesi imkansız kılmaktadır. KİT öncesi ve sonrası negatif olan 2 hastadan diğeri olan 60 yaşındaki erkek (periferik T hücreli lenfoma) hastada 1. Yapılan kontrol PET'inde hastanın ağrı semptomunun olması üzerine alt ekstremiteden ek poz alınmış ve verteks-uyluk ortasına kadar patolojik FDG tutulumu olmamasına rağmen sağ tibiasında diffüz kemik iliği tutulumu görülmüştür. Bu hastanın önceki PET'lerinde görüntüleme alanına girmediği için tibia tutulumu olup olmadığı bilinmemektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması nedeni ile incelenen birçok kriter ile sağ kalım süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Bu nedenle, daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
2. Çalışmamızın limitasyonlarından birisi de heterojen hasta grubuyla yapılmış olmasıydı bu nedenle bundan sonra yapılacak benzer çalışmaların homojen (örneğin sadece NHL ya da DBBHL tanılı) gruplarla yapılmasını öneriyoruz.
3. KİT öncesi ve sonrası FDG PET/BT görüntüleme esnasında; çalışmamızda da bir örneği yer alan ve rutin görüntüleme alanına girmeyen bölgede şikayeti olan hastalara ilgili bölgelerden ek görüntüleme yapılarak şüpheler giderilmelidir.
4. Çalışmamızda takip süresinin kısa olması nedeniyle hastaların son klinik durumları açısından şüphelerin oluşması bir diğer limitasyonumuzdu. Bu nedenle FDG-PET'in KİT sonrası prognozu tahminini belirlemedeki rolünü kesinleştirmede daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. Bulduğumuz sonuçlara göre KİT sonrası PET sonuçları ve dolayısıyla KİT'e verilen yanıtla total sağ kalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki varken KİT öncesi PET için anlamlı bir sonuç elde edilemedi. Ayrıca KİT öncesi negatif olan hastalardan, KİT sonrası PET'i pozitifleşen hasta olmadı. Bu durumda KİT öncesi negatif hastalara KİT sonrası 100. günde PET görüntülemeye ihtiyaç duyulmayabilir. Ancak KİT öncesi pozitif hastalar mutlaka takip edilmeli ve klinik takipte KİT sonrası PET sonucu daha çok göz önüne alınmalıdır diyebiliriz.
6. Çalışmamızda KİT öncesi ve sonrası negatif olan hastalarda da olmak üzere 1. yıl kontrol PET/BT'si bulunan hastaların bir kısmında relaps geliştiği görülmüştür. Bu bulgumuz ışığında, KİT öncesi ve sonrası PET sonucuna bakılmaksızın tüm hastalara 1. yılda kontrol PET/BT çekilerek olası relaps varlığı dışlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Ga-67 scintigraphy in lymphoma patients undergoing bone marrow transplantation Pınar Özgen Kiratlı, Belkıs Erbaş, Evren Özdemir, Yener Koç
Hacettepe University Medical School, 1Department of Nuclear Medicine and 2Oncology-Bone Marrow Transplant Unit, Ankara, 3Yeditepe University Medical Center, Oncology-Bone Marrow Transplant Unit, İstanbul-Turkey
2. Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R, Chong EA, Downs LH, Berkowitz A, et al. Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Aug;38(3):211-6.
3. Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U, Kalhs P, Greinix HT, Karanikas G, et al. Positron emission tomography with [18F]2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. *Leukemia.* 2002 Feb;16(2):260-7.
4. Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE, Zimny M, Reinartz P, Nowak B, et al. Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.*
5. Filmont JE, Czernin J, Yap C, Silverman DH, Quon A, Phelps ME, et al. Value of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with aggressive lymphoma prior to and after autologous stem-cell transplantation. *Chest.* 2003 Aug;124(2):608-13.
6. Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma: a clinical perspective. *J Nucl Med.* 2001 Apr;42(4):609-10.
7. Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, Hernandez-Maraver D, Coya J, Martin-Curto L, et al. PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose

- PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med.* 2006 Oct;47(10):1643-8.
8. Ben-Haim S, Ell P. 18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. *J Nucl Med.* 2009 Jan;50(1):88-99.
 9. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, Dahlbom M, Lee SJ, Kunkel L, et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med.*
 10. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics.* 2010 Jan;30(1):269-91.
 11. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol.* 2001 Jan 15;19(2):414-9.
 12. Otero HJ, Jagannathan JP, Prevedello LM, Johnston CJ, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD, et al. CT and PET/CT findings of T-cell lymphoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Aug;193(2):349-58.
 13. Okada M, Sato N, Ishii K, Matsumura K, Hosono M, Murakami T. FDG PET/CT versus CT, MR imaging, and 67Ga scintigraphy in the posttherapy evaluation of malignant lymphoma. *Radiographics.* 2010 Jul-Aug;30(4):939-57.
 14. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med.* 1999 Apr;40(4):591-603.
 15. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med.* 2010 Jan;51(1):25-30.

16. Morita S, Ueno E, Masukawa A, Suzuki K, Machida H, Fujimura M. Hyperattenuating signs at unenhanced CT indicating acute vascular disease. *Radiographics*. 2010 Jan;30(1):111-25.
17. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*.
18. Blake MA, Singh A, Setty BN, Slattery J, Kalra M, Maher MM, et al. Pearls and pitfalls in interpretation of abdominal and pelvic PET-CT. *Radiographics*. 2006 Sep-Oct;26(5):1335-53.
19. Romer W, Schwaiger M. Positron Emission Tomography in Diagnosis and Therapy Monitoring of Patients with Lymphoma. *Clin Positron Imaging*. 1998 Mar;1(2):101-10.
20. Feeney J, Horwitz S, Gonen M, Schoder H. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Aug;195(2):333-40.
21. Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med*. 2003 Aug;44(8):1225-31.
22. Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *J Nucl Med*. 2006 Aug;47(8):1326-34.
23. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med*. 2002 Aug;43(8):1018-27.
24. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*. 1998 Feb;206(2):475-81.
25. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology*. 1997 Jun;203(3):795-800.

26. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol.* 1999;38(6):799-804.
27. Shen YY, Kao A, Yen RF. Comparison of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 citrate scintigraphy for detecting malignant lymphoma. *Oncol Rep.* 2002 Mar-Apr;9(2):321-5.
28. Bar-Shalom R, Yefremov N, Haim N, Dann EJ, Epelbaum R, Keidar Z, et al. Camera-based FDG PET and 67Ga SPECT in evaluation of lymphoma: comparative study. *Radiology.* 2003 May;227(2):353-60.
29. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood.* 2004 Nov 1;104(9):2635-42.
30. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med.*
31. Lin E, Alavi A, Lin EPET, Pet/Ct. *PET and PET/CT : a clinical guide.* 2nd ed. ed. New York: Thieme; 2009.
32. Bor D. *Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri: Bilim Yayınevi; 2009.*
33. Demir M. *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları*2008.
34. Kasamon YL, Jones RJ, Wahl RL. Integrating PET and PET/CT into the risk-adapted therapy of lymphoma. *J Nucl Med.* 2007 Jan;48 Suppl 1:19S-27S.
35. Schoder H, Meta J, Yap C, Ariannejad M, Rao J, Phelps ME, et al. Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med.* 2001 Aug;42(8):1139-43.
36. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M, et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1998 Oct;9(10):1117-22.

37. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):1038-45.
38. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*. 2004 Sep;232(3):823-9.
39. De Jong PA, van Ufford HM, Baarslag HJ, de Haas MJ, Wittebol SH, Quekel LG, et al. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Mar;192(3):745-53.
40. Lee J, Park CH, Kim HC, Kim HS. Dichotomy between Tc-99m MDP bone scan and fluorine-18 fluorodeoxyglucose coincidence detection positron emission tomography in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2000 Jul;25(7):532-5.
41. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*. 1998 Feb;16(2):603-9.
42. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 1999 Sep;40(9):1407-13.
43. 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 Jun;46(6):958-63.
44. Weber WA. 18F-FDG PET in non-Hodgkin's lymphoma: qualitative or quantitative? *J Nucl Med*. 2007 Oct;48(10):1580-2.
45. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2010 Sep;51(9):1337-43.

46. Itti E, Juweid ME, Haioun C, Yeddes I, Hamza-Maaloul F, El Bez I, et al. Improvement of early 18F-FDG PET interpretation in diffuse large B-cell lymphoma: importance of the reference background. *J Nucl Med*. 2010 Dec;51(12):1857-62.
47. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*. 1998 Jun 15;91(12):4464-71.
48. Storto G, De Renzo A, Pellegrino T, Perna F, De Falco T, Erra P, et al. Assessment of metabolic response to radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Radiology*. 2010 Jan;254(1):245-52.
49. Jacene HA, Filice R, Kasecamp W, Wahl RL. 18F-FDG PET/CT for monitoring the response of lymphoma to radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 2009 Jan;50(1):8-17.
50. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. *J Nucl Med*. 2003 Feb;44(2):224-39.
51. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001 Dec;115(4):793-800.
52. Kumar R, Maillard I, Schuster SJ, Alavi A. Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the management of patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am*. 2004 Nov;42(6):1083-100.
53. Juweid ME. 18F-FDG PET as a routine test for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: where is the evidence? *J Nucl Med*. 2008 Jan;49(1):9-12.

54. Yamane T, Daimaru O, Ito S, Yoshiya K, Nagata T, Uchida H. Decreased 18F-FDG uptake 1 day after initiation of chemotherapy for malignant lymphomas. *J Nucl Med.* 2004 Nov;45(11):1838-42.
55. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med.* 2009 Apr;50(4):527-33.
56. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen S, Dietlein M, Bischoff S, et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood.* 2001 Nov 15;98(10):2930-4.
57. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood.* 1999 Jul 15;94(2):429-33.
58. Johnston PB, Wiseman GA, Micallef IN. Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose pre- and post-autologous stem cell transplant in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jun;41(11):919-25.
59. Filmont JE, Gisselbrecht C, Cuenca X, Deville L, Ertault M, Brice P, et al. The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cancer.* 2007 Sep 15;110(6):1361-9.
60. Kassim A, Mineishi S, Greer J, Koyama T, Chinratanalab W, Brandt S et al. Post-transplant positron emission tomography using fluorine 18-fluor-deoxyglucose ([18F]FDG-PET) correlates with outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma undergoing high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (HDC/ASCT). *Blood* 2004; 104: 259a.

61. Bondly C, Johnston PB, Lowe V, Ansell SM, Inwards DJ, Porrata LF et al. Positive positron emission tomography (PET) pre-autologous stem cell transplant (ASCT) in non-Hodgkin lymphoma (NHL) does not preclude successful outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 18–19.