



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HODGKİN VE AGRESİF B HÜCRELİ HODGKİN DIŞI LENFOMALARIN
YÖNETİMİNDE FDG-PET/BT'NİN ROLÜ

Dr. Celal ACAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HODGKİN VE AGRESİF B HÜCRELİ HODGKİN DIŞI LENFOMALARIN
YÖNETİMİNDE FDG-PET/BT'NİN ROLÜ

Dr. Celal ACAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA- 2012

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	iii
Türkçe Özet.....	iv
İngilizce Özet (Summary).....	vi
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	1
Hodgkin Lenfoma.....	6
Hodgkin Dışı Lenfomalar.....	21
Pozitron Emisyon Tomografisi.....	37
Lenfomalarda FDG-PET ve FDG-PET/BT Kullanımı.....	39
Gereç ve Yöntemler.....	53
Bulgular.....	61
FDG-PET/BT'nin Nicel (kantitatif) Olarak Değerlendirilmesi.....	61
Evrelemede ve Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG-PET/BT'nin Yeri.....	71
Tartışma ve Sonuç.....	104
Lenfomalarda FDG-PET'deki SUV Tutulumu.....	105
Lenfomaların Evrelendirilmesinde FDG-PET ve FDG-PET/BT.....	108
Lenfomaların Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG-PET ve FDG-PET/BT.....	111
Lenfomaların Takibinde FDG-PET ve FDG-PET/BT.....	121
Kaynaklar.....	123
Kısaltmalar.....	148
Tablo Listesi.....	151
Şekil Listesi.....	155
Teşekkür.....	156
Özgeçmiş.....	157

ÖZET

Lenfomalar, immun sistem hücrelerinin çeşitli farklılaşma aşamalarından köken alan malignitelerdir. Tüm kanserlerin % 3-4'ünü oluştururlar. Yüksek tedavi başarısına rağmen önemli oranda tedavi direnci veya nüks görülmesi nedeniyle lenfomalarda tedavi ve takip planı önemlidir. Bu yüzden 3 boyutlu, invazif olmayan, fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan FDG-PET ile FDG-PET/BT kullanımı, lenfomanın yaklaşımda ve yönetiminde önemli role sahiptir. Çalışmamızda, lenfomaların tanısı, tedavisi ve takibinde özellikle FDG-PET/BT olmak üzere görüntülemenin etkinliği geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu amaçla; U.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D. Hematoloji polikliniğinde Ocak 2004-Mayıs 2012 tarihleri arasında takip edilen 96 lenfoma tanılı (agresif Hodgkin dışı ve Hodgkin) hastanın verileri incelendi. Hastaların demografik bilgileri, biyokimyasal testleri, biyopsileri ile tedavi öncesi ve sonrası görüntülemeleri, takipte görülen olayları kaydedildi. Takip amaçlı 282 FDG-PET/BT patolojik olarak değerlendirildiğinde, %5,7 gerçek pozitiflik ve gerçek negatiflik ile %7,5 yanlış pozitiflik görüldü. FDG-PET/BT takibinin duyarlılığı %100, özgünlüğü %92,1 doğruluğu %93, olumlu öngörüsü %43,2, olumsuz öngörüsü %100 saptandı. Takipte ortalama SUV_{max} değerleri; gerçek pozitif lezyonlarda 13 ± 7 , yanlış pozitif lezyonlarda ise $5,3\pm4,2$ hesaplandı. Takip FDG-PET/BT'lerde en uygun SUV_{max} sınır değeri %87,5 duyarlılık ve %71,4 özgüllükle 6,1 olarak bulundu. Patolojik değerlendirme ile klinik değerlendirme birleştirildiği zaman 125 lezyonda %69 duyarlılık ve %83 özgüllükle en uygun SUV_{max} değeri 5 olarak bulundu. Klinik değerlendirme yapılan 88 hastada tam ve yetersiz yanıtli hastalar BT ile değerlendirildiğinde duyarlılık, özgüllük, doğruluk, olumlu ve olumsuz öngörü sırasıyla %69, %57, %60, %40, %81; FDG-PET/BT ile değerlendirildiğinde %62, %90, %82, %73, %85 olarak hesaplandı. Çalışmamızın sonucunda literatürle uyumlu olarak; FDG-PET/BT'in özellikle nüksün öngörülmesinde diğer konvansiyonel yöntemlere göre daha üstün olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hodgkin ve Agresif Hodgkin dışı lenfoma, FDG-PET/BT, etkinlik, SUV_{max} , geriye dönük

SUMMARY

The Role of FDG-PET/CT in the Management of Hodgkin and Aggressive B cell Non-Hodgkin Lymphoma

Lymphomas are malignancy of the immune system cells that originate from various stages of differentiation, and account for about 4% of cancers in the worldwide. Despite the high treatment success rates, therapy management and the follow-up plan are important due to significant refractory nature of the disease or recurrence rate in lymphomas. Therefore, FDG-PET or FDG-PET/CT scans that are noninvasive, three-dimensional functional visualizations techniques have an important role in the evaluation and management of malignant lymphoma. In this study, efficiency of imaging modalities was evaluated retrospectively, in diagnosis, treatment and follow-up of lymphoma, particularly for FDG-PET/BT. For this purpose; data from 96 patients with aggressive non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma who admitted to Department of U.Ü.T.F Internal Medicine Hematology outpatient clinic between January 2004-May 2012 was analyzed. Patient's demographic data, biochemical test results, biopsy results, imaging scans before and after treatment and events in the follow-up stage were recorded. From the pathologic evaluation of 282 surveillance FDG-PET/CT's, metrics for true positivity with negativity and false positivity were found 5.7% and 7.5% respectively. Sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values of routine FDG-PET/CT surveillance were found 100%, 92.1%, 93%, 43.2% and 100%, respectively. The mean SUV_{max} values were 13 ± 7 and 5.3 ± 4.2 in true positive and false positive lesions. Appropriate SUV_{max} cutoff value was found 6.1 with 87.5% sensitivity and 71.4% specificity in surveillance FDG-PET/CT's. When combined with clinical and pathological evaluation in surveillance FDG-PET/CT's, appropriate SUV_{max} cutoff value was found five with 69% sensitivity and 83% specificity in 125 lesions. When 88 patients were assessed as complete response and poor

response by CT and FDG-PET/CT in clinical evaluation; sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive value of CT were %69, %57, %60, %40, %81 and sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive value of FDG-PET/CT were %62, %90, %82, %73, %85. As a result of this study, FDG-PET/CT was found to be superior to the other conventional methods such as CT, particularly in accurate prediction, which is consistent with the findings of the literature survey.

Key words: Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma, FDG-PET/CT, efficiency, SUV_{max} , retrospective

GİRİŞ

1. Genel Bilgiler

Lenfomalar; lenfositlerin çeşitli farklılaşma aşamalarından kaynaklanan, farklı immünolojik ve klinik tabloların görüldüğü, heterojen bir gruba sahip hematolojik malignitelerdir. Dünya çapında görülen tüm kanserlerin % 3-4'ünü oluşturmaktadırlar (1). Hematopoetik progenitör hücreler önce lenfoid ve myeloid öncüllere ayrılır. Lenfoid kök hücre ise son olarak B ve T lenfositleri oluşturur. Lenfomaların %90'ı B hücre kökenlidir.

Klonal artmış neoplastik lenfoid hücreler, lenf nodlarında çoğalarak solid kitlelere neden olurlar. Bazı olgularda ise kemik iliği, intestinal sistem, akciğer, cilt, sinir sistemi gibi ektranodal tutulum olabileceği gibi periferik kanda malign hücreler görülebilir. Neoplastik hücreler; öncelikle kemik iliği ve periferik kanı tutmuş ise lösemi, immun sistemin solid tümörleri olarak karşımıza çıkmış ise lenfoma olarak adlandırılırlar. Lenfoma zaman içinde kemik iliği tutulumu ile lösemik faza geçebilir.

1.A. Lenfatik Sistem

Lenfositlerin büyük kısmı, tüm vücutta bulunan fasulye şeklindeki lenf nodlarında, deri, kemik iliği, dalak, timüs, gastrointestinal doku gibi lenfatik sistemin diğer parçalarında bulunur. Lenfatik sistemde T, B ve doğal öldürücü hücreler bulunur. Lenf damarlarındaki lenfositler, bir enfeksiyon durumunda kana ve dokuya geçerler. T ve B lenfositler birlikte çalışarak antikor üretirler. Antikorlar sayesinde enfeksiyöz ajanlar nötrofil ve monositlerin hedefi haline gelir. Doğal öldürücü hücreler ise antikor bağımsız olarak enfeksiyöz ajanlara saldırırlar.

İmmun sistemin temel organlarından olan lenf nodunun korteksinde B hücrelerin yapıldığı lenfoid foliküller bulunur. Bu foliküllerin dış kısmında yeni üretilen B lenfositleri içeren mantle (kabuk) bölgesi vardır. Foliküller arasındaki boşluk T lenfositlerden zengindir. İç bölgedeki medullada ise lenf damarlarına aktarılacak olan B ve T lenfositler bulunur.

1.B. Sınıflama

Lenfomalar, öncelikle tümörün ve malign lenfositlerin morfolojik özelliklerine göre Hodgkin ve Hodgkin dışı olarak 2 grupta sınıflandırılmışlardır (2, 3). 1966 yılında Rapaport, 1974'de Lukes/Collins, 1982'de Working formulation, 1994'de REAL ve 2001 yılında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflamaları kullanılmıştır. DSÖ sınıflaması, hematopatoloji ve klinik onkoloji konusunda deneyimli otörlerin morfolojik, klinik, immünolojik ve genetik verileri dikkate alarak oluşturdukları fikir birliği sonucunda ortaya konmuştur. DSÖ sınıflaması 2008 yılında tekrar gözden geçirilmiştir (4). DSÖ sınıflaması tablo-1a ve 1b'de belirtilmiştir.

Tablo-1b: Hodgkin Lenfomalarda DSÖ 2008 Sınıflaması

Hodgkin Lenfoma
<ul style="list-style-type: none">• Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma(NLPHL)• Klasik Hodgkin lenfoma (KHL)• Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma (NSHL)• Lenfosit zengin Hodgkin lenfoma (LZHL)• Mikst sellüler Hodgkin lenfoma (MSHL)• Lenfosit fakir Hodgkin lenfoma (LFHL)

Tablo-1b: Hodgkin Dışı Lenfomalarda 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 granülomatozis• 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 vaccineforme 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

1.C. Tanı

Lenfoma tanısı için doku biyopsisi yapılmalıdır. Tanı amaçlı girişim öncesi ulaşılamayan bir lezyonunun biyopsisinin kolaylaştırılmasında görüntüleme yöntemleri yararlı olmaktadır. Sağ kalım ile ilişkili olan sedimentasyon ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri tanıda yapılması gereken tetkiklerdendir (5, 6). Yeni tanı lenfomada tanısal değerlendirme tablo-2’de özetlenmiştir.

Tablo-2: Yeni Tanı Almış Lenfomada Değerlendirme

• Öykü: Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kaşıntı, alkol sonrası ağrı, HIV durumu, kardiyak hastalık, pulmoner hastalık, renal hastalık, hepatit B ve C varlığı
• Fizik muayene: Periferik lenf nodu alanı, karaciğer ve dalağın değerlendirilmesi
• Laboratuvar: Tam kan sayımı, LDH, karaciğer testleri, sedimentasyon
• Görüntüleme: Baş ve boyun, toraks, abdominopelvik BT ve/veya PET/BT
• Kemik iliği biyopsisi: Özellikle, B semptomu varlığında, kan sayımı bozukluklarında ve evre III-IV hastalıkta yapılmalıdır.

1.D. Evreleme

Lenfoma tanısı doku biyopsisi ile koyulduktan sonra, prognozun ve uygun tedavinin belirlenmesi amacı ile hastalığın yaygınlığı yani evresi belirlenmelidir.

Günümüzde lenfomaların evrelendirilmesi, önceleri Hodgkin hastalığı için kullanılan modifiye Ann Arbor sistemi ile yapılmaktadır (7, 8).

Hodgkin lenfomada yakın dokulara yayılım, Hodgkin dışı lenfomalarda dissemine yayılım görülmesi sebebi ile Ann Arbor sisteminin Hodgkin dışı lenfomada kullanılması bazı eksiklere yol açabilmektedir. Bu evreleme sisteminde; lenf nodu tutulumunun sayısı ve yeri, ektranodal hastalık, bulky kitle ve B semptomu (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı) varlığına göre hastalar evrelendirilir (Tablo-3).

Tablo-3: Ann Arbor / Cotswolds Evrelemesi

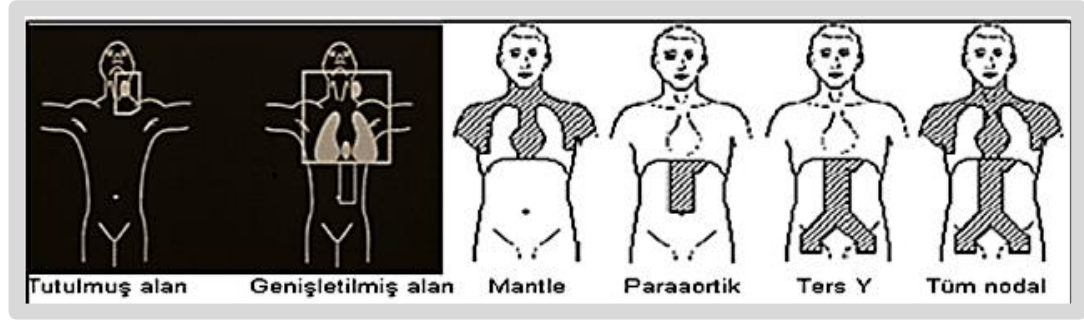
Evre	Açıklama
Evre I	Tek lenf nodu bölgesinin veya lenfoid yapının (dalak, timus, waldeyer halkası) veya tek bir ekstralenfatik bölgenin tutulumu (IE)
Evre II	Diyaframın aynı tarafındaki iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu (hiler nodlar her iki tarafında ise evre iki olarak kabul edilir.); buna ek olarak sadece bir ektranodal organda lokal tutulum (IIE)
Evre III	Diyaframın iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu; lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa (IIIE)
Evre IV	Bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu
A: Sistemik semptom yok B: Son 6 ay içinde bazal vücut ağırlığının %10'undan daha fazlasının kaybı, yineleyen ve açıklanamayan 38 °C'nin üzerindeki ateş, yineleyen gece terlemeleri X: Kitlese (bulky) hastalık varlığı (En büyük çapı 10 cm'nin üzerinde olan kitle ya da ön -arka akciğer grafisinde torakal 5-6 intervertebral disk düzeyinde hesaplanan en uzun transvers transtorasik çapın 1/3'ünü aşan mediastinal kitle)	

Tanı anında prognozun tahmin edilmesi amacı ile klinik ve laboratuvar ışığında diffüz büyük lenfoma için İPİ (international prognostic index), foliküler lenfoma için FLİPİ (foliküler international prognostic index), Hodgkin lenfoma için İPS (international prognostic score) gibi skorum sistemleri kullanılmaktadır (9, 10, 11). İPİ skorunda; 60 yaş üstünde olmak, evre III-IV hastalık, LDH yüksekliği, ECOG (12) performans puanının 2 ve üzerinde olması ve 2 veya daha fazla ektranodal tutulumu gibi faktörlerin varlığı kötü özellikli faktörler olarak tanımlanmaktadır.

1.E. Tedavi

HL (Hodgkin lenfoma) ve agresif HDL (Hodgkin dışı lenfoma) , sitotoksik kemoterapiler ve monoklonal antikolar ile tedavi edilirler. Kemoterapotikler, hücre bölünmesini ve DNA (deoksiribonükleik asit) sentezini engelleyerek malign ya da malign olmayan bölünen hücrelerde ölüme neden olurlar. Sınırlı hastalık veya rezidü kitlenin tedavisinde ise radyoterapi (RT) kullanılabilir (13). Ritüksimab gibi antikolar ise antijenlere bağlanarak; apoptozis, kompleman ilişkili lizis, antikor bağımlı hücresel sitotoksikite yoluyla malign hücrelere etkirler (14). Bazı yavaş seyirli lenfomalarda radyoimmünoterapi kullanılabilir. Radyoimmünoterapide, monoklonal antikora bağlı radyasyon yayan radyoaktif bir madde kullanılır (15). Rekürren veya birincil tedaviye dirençli lenfomalar, kurtarma kemoterapisini takiben otolog kök hücre nakli (OKHN) ile tedavi edilebilir (16).

Lenfomada, monoklonal antikolar, histodeasetilaz inhibitörleri, immünomodüler ilaçlar, tirozin kinaz inhibitörleri gibi yeni tedaviler araştırma sürecindedir (17, 18). Lenfomalarda radyoterapi uygulama alanları şekil-1’de, lenfomada kullanılan kemoterapötiklerin genel özellikleri tablo-4’de gösterilmiştir.



Şekil-1: Lenfomalarda Radyoterapi Uygulama Alanları

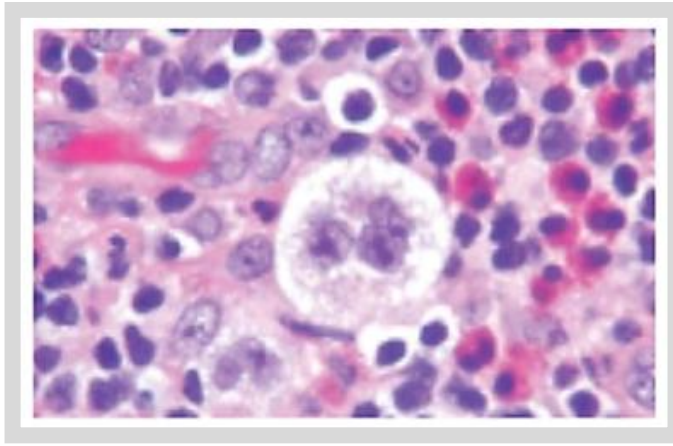
Tablo-4: Lenfomada Kullanılan Kemoterapötiklerin Genel Özellikleri

İlaç	Kategori	Etki mekanizması
Doksorubisin	Antrasiklin	Topoizomeraz II inhibisyonu ve yerleşimsel (sterik) obstruksiyon ile DNA ve RNA bazlarının interkalasyonunu sağlayarak DNA ve RNA sentezini baskılar. Demir ile bağlanarak direk olarak DNA ve hücre zarı hasarına neden olur.
Bleomisin	Antibiyotik	DNA'ya bağlanarak kırılması yolu ile DNA sentezini baskılar.
Vinblastin	Vinka alkaloidi	Tubuline bağlanarak mikrotübül oluşumunu engeller. Metafazda duraksamaya neden olur. Ayrıca glutamik asit metabolizmasını bloke ederek nükleik asit ve protein sentezini baskılar.
Vinkristin	Vinka alkaloidi	Tubuline bağlanarak mikrotübül oluşumunu engeller. Metafazda duraksamaya neden olur. Ayrıca glutamik asit metabolizmasını bloke ederek nükleik asit ve protein sentezini baskılar.
Mekloreタミン	Alkilleyici	DNA ve RNA'ya bağlanarak kırıklara, hatalı kodlamaya, replikasyonun inhibisyonuna sebep olur.
Dakarbazine	Alkilleyici	DNA'ya bağlanarak DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder.
Prokarbazin	Alkilleyici	Nükleik asitleri metilleyerek DNA, RNA, protein sentezini inhibe eder. DNA'ya direk hasar vererek mitozu baskılar.
Siklofosamid	Alkilleyici	DNA'ya bağlanarak hücre bölünmesi ve DNA sentezini bozar.
Prednizon	Steroid	Glukoz transportunun, fosforilasyonun inhibisyonu ile veya immatür lenfositlerde apoptozu tetikleyerek anti tümör etki gösterir.
Etoposit (VP-16)	Podofilotoksin türevi	Topoizomeraz II inhibisyonu yaparak DNA hasarına neden olur.

2. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma, kendine ait moleküler, histolojik, immünofenotipik ve klinik özelliklere sahip olan primer B hücre kökenli olduğu düşünülen lenfoid bir neoplazidir. Son yıllarda tedavilerdeki gelişmeler sonucunda Hodgkin lenfomada sağ kalım ve kür oranı artmaktadır (19).

Hastalığı ilk olarak, dalak ve lenf bezi büyümeleri ile 1832 yılında İngiliz hekim Thomas Hodgkin tanımlamıştır (20). Sir Samuel Wilks tarafından 1865 yılında hastalık anemi, kilo kaybı, ateş ile ilişkilendirilmiş ve Hodgkin olarak adlandırılmış (21). Greenfield, 1878 yılında patognomonik olan dev hücreleri farketmiştir. Alman patolog Carl Sternberg ve Amerikalı patolog Dorothy Reed birbirinden bağımsız olarak 1898 ve 1902 yıllarında Hodgkin hastalığının karakteristik hücresi olan “Reed-Sternberg” dev hücrelerini saptamışlardır (Şekil-2) (22, 23).

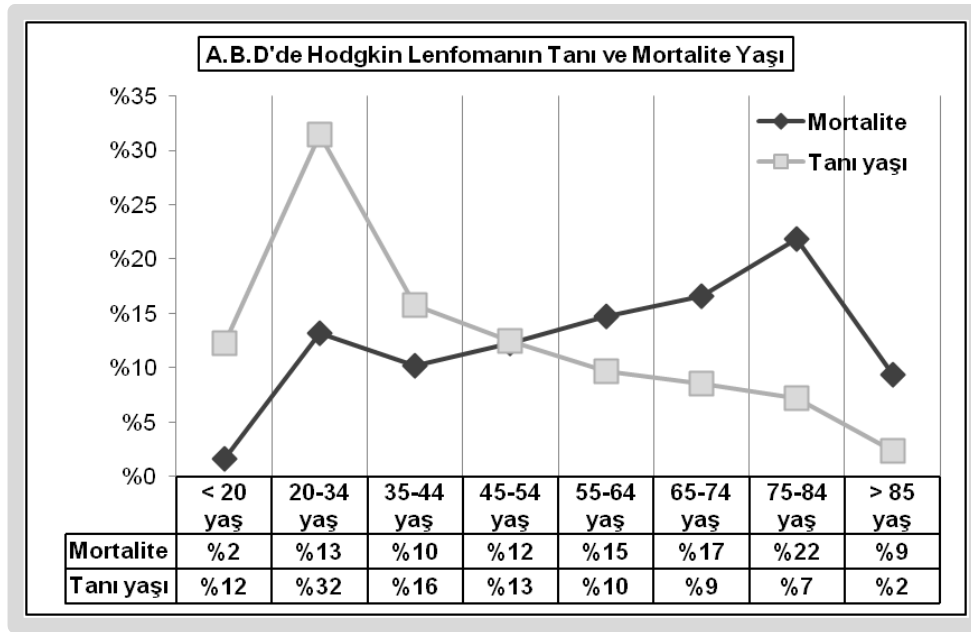


Şekil-2: Reed- Stenberg Hücresi

İmmünohistokimyasal incelemeler Hodgkin lenfomanın tanısında faydalıdır. Hemen hemen tüm klasik Hodgkin lenfomalarında, aktive B ve T lenfositlerin belirteci olan CD30 ekspresyonu ve yaklaşık %87'sinde karbonhidrat hapteni olan CD15 ekspresyonu saptanır. CD15 boyamasının yokluğunun net olmasa da kötü prognostik faktör olduğuna dair analizler mevcuttur. Genel bir lökosit antijeni olan CD45, klasik Hodgkin lenfomada nadiren eksprese edilirken neredeyse tüm Hodgkin dışı lenfomalarda eksprese edilmesi nedeni ile ayırıcı tanıda faydalı olabilir. CD20 ile boyanma klasik Hodgkin lenfomada değişken olarak %5-%25 arasında görülür. Ancak bu boyanma Hodgkin dışı lenfoma ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfomadaki gibi düzenli ve güçlü olarak olmayıp Reed-Sternberg hücreleri ile sınırlı ve heterojendir. CD20 pozitifliğinin prognostik önemi üzerine tartışmalı yayınlar mevcuttur.

2.A. Hodgkin Lenfomada Epidemiyoloji ve Etyoloji

Hodgkin lenfomanın, Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D), yıllık insidans $28/10^6$ olup yılda ortalama 75000 yeni hasta tanı alır ve 22000 hasta lenfoma nedeni ile kaybedilmektedir. Hodgkin lenfomalar, genç hastalarda daha sık görülür ve lenfomaların %10'unu kapsar (24). Hodgkin lenfoma erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1,2 kat daha fazla görülür. 2004-2008 yılları arasında A.B.D'deki ortalama tanı yaşı 38 ve ortalama mortalite yaşı 63'dür (25). Tanı ve mortalite yaş dağılımı şekil-3'de belirtilmiştir.



Şekil-3: Hodgkin Lenfomada Tanı ve Mortalite Yaş Dağılımı

Genç erişkinler arasında nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma alt tipi daha sık görülür. Mikst sellüler alt tipinin sıklığı ise yaş ile artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne göre batı toplumlarında, lenfositten zengin ve lenfositten fakir klasik tip Hodgkin lenfoma ile nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma sıklığı %3, %5, %<1 olarak belirtilmiştir (26). Hodgkin lenfomanın nodüler sklerozan alt tipinin genç erişkinlerdeki insidansının sosyoekonomik durum ile ilişkili olduğuna dair birçok yayın mevcuttur (27). Bu yayınların istatistiksel metotlarının çok titiz olmaması nedeni ile hastalığın taşınması konusunda inandırıcı kanıtları yoktur. Ancak, birçok bilgi, genç erişkinlerdeki Hodgkin lenfomanın bir patojenin geç başlangıçlı enfeksiyonu ile ilişkili

olduğu hipotezini desteklemektedir. 1990'lardan sonra yapılan çalışmalarda ise kiralık dairede yaşamak, yatak odasını paylaşmak, kreşe gitmek gibi durumların patojen ile geç karşılaşma hipotezini (hijyen hipotezi) desteklercesine Hodgkin lenfoma riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çocukluk ağı Hodgkin lenfomada, erkek sıklığının belirgin artışı, az gelişmiş ülkelerde ve düşük sosyoekonomik durum ile ilişkilidir. İnsidans ile sosyoekonomik durum arasında ilişki 55 yaşının üzerindeki hastalarda görülmemektedir.

2.A.1. Etyolojide Sorgulanan Enfeksiyöz Ajanlar

Hodgkin hastalığının etyolojisinde B hücrelerini uyarıcı etkileri olan Epstein-Barr herpesvirüs (EBV) suçlanmaktadır. Enfeksiyöz mononükleoz yks Hodgkin hastalığı riskinde 3 kat artışa sebep olmaktadır (28). EBV pozitif Hodgkin lenfomaya çocuklarda ve yaşlılarda daha sık rastlanır ve mikst sellüler histoloji EBV pozitif olgular daha ön plandadır (29). Monoklonal EBV genomu in situ hibridizasyonu ile Reed-Sternberg hücrelerinin (RSH) %40'ın da gösterilmiştir (30). Bu virüsün germinal merkezde bulunan BCR (breakpoint cluster) geni eksik B lenfositleri apoptozisten koruyarak patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (31). Tüm vakalarda EBV saptanmaması başka patojenlerin olabileceğini düşündürmektedir. Bu düşünceden yola çıkararak kızamık ve SV40 (simian virüs) virüsü ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur (32, 33).

2.A.2. Etyolojide Sorgulanan Genetik Faktörler

Hodgkin lenfomanın etyolojisinde genetik katkının etkisine dair birçok kanıt vardır. Aile öyküsünün varlığı Hodgkin lenfoma riskinde 2 kat artışa neden olmaktadır (34). Kardeşlerde Hodgkin lenfoma riskinde 7 kat artış olmaktadır. Kardeş iftlerde cinsiyet uyumu olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir. Kronik lenfositler lösemi, Behçet hastalığı, multipl skleroz, sarkoidoz gibi hastalıklarında da benzer bulguların saptanması ortak genetik ve çevresel etkenlerin olabileceğini düşündürmektedir. İsveç kanser kayıtları ile yapılan bir çalışmada 8766 Hodgkin lenfoma vakasının 52'sinde birinci derece akraba öyküsü saptanmıştır (35). Mack ve arkadaşlarının 179 monozigotik ikiz çift ile yaptığı çalışmada 10 ikiz çiftte Hodgkin lenfoma

gelişmiştir. Dizigotik ikizler ile kıyaslandığında monozigot ikizlerin 100 kat daha fazla risk taşıdığı tespit edilmiştir. Hodgkin hastalığı ve insan lökosit antijenleri arasındaki ilişki net olarak belli değildir. EBV pozitif Hodgkin lenfomada HLA*A02'nin varlığı azalmış risk, HLA*A01'nin varlığı ise artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (36). Bu bulgular çevresel patojenlere karşı yanıtta genetik farklılığın Hodgkin lenfoma etyolojisinde yeri olduğu hipotezini güçlendirmektedir.

2.B. Hodgkin Lenfomada Klinik

Başından beri Hodgkin lenfomanın bir lenf nodu alanından diğer lenf nodu alanına komşuluk yolu ile yayıldığı varsayılmaktadır. Bu bilgi ışığında Peters, Kaplan, Tubiana, Musshoff gibi araştırmacılar tedavi stratejileri geliştirmişler (37).

HL'nin tek bir lenf nodu grubunda başladığına ve lenfatik yol ile yayıldığına dair güçlü kanıtlar olmasına rağmen, daha agresif tümöral hücrelerinin hematojen yol ile yayıldığı öngörülmektedir. Tutulum bölgelerinin sıklığı tablo-5'de gösterilmiştir.

Tablo-5: Hodgkin Lenfomada Tutulum Bölgelerinin Sıklığı (38)

Anatomik bölge	Tutulum (%)
Waldeyer halkası	1-2
Servikal nodlar	60-70
Aksiller nodlar	30-35
Mediasten	50-60
Hiler nodlar	15-35
Paraaortik nodlar	30-40
İliak nodlar	15-20
Mezenterik nodlar	1-4
İnguinal nodlar	8-15
Dalak	30-35
Karaciğer	2-6
Kemik iliği	1-4
Ekstranodüler	10-15

Hodgkin lenfoma'da en sık başvuru nedeni genellikle boyun bölgesinde gelişen ağrısız lenf nodudur. Akciğer, perikart, plevra ve göğüs duvarı invazyonu NSHL'de daha sık olmak üzere Hodgkin lenfomada görülebilir. Lenf nodu basısına bağlı bölgesel komplikasyonlar, vücut boşluklarında efüzyonlar, öksürük, nefes darlığı, vena kava superior sendromu gelişebilir.

Hodgkin lenfomada, lenf tutulumunun yerleri alt tiplere göre farklılıklar gösterebilir. Klasik Hodgkin lenfomalarında, primer lenfadenopati %70-%80 oranında sol servikal, supraklaviküler veya mediastende görülür. NSHL ve MSHL merkezi lenf nodlarını (servikal, mediastinal, paraaortik) daha sıklıkla tutarlar. NSHL, sıklıkla supradiyagrafmatik alandan başlarken MSHL ise daha küçük lenf nodları ve dissemine şeklinde sıklıkla subdiyagrafmatik alandan başlar. NLPHL, ilk olarak hemen her zaman servikal, submandibuler, aksiler, inguinal bölge gibi periferik lenf nodları ile prezente olur. Yeni tanı almış Hodgkin lenfoma hastalarının 2/3'ünde intratorasik tutulum radyolojik olarak saptanır. Ön - arka akciğer grafisinde en uzun transvers transtorasik çapının 1/3'ünü aşan mediastinal kitle "büyük mediastinal kitle" veya "bulky" olarak adlandırılabilir (39). Tanı anında %30-%35 hastada dalak tutulumu mevcut olup sıklıkla subklinik ve tanı koyması zor olabilir. Küçük bir dalakta bile diffüz tutulum saptanabilmektedir. Subdiyagrafmatik lenf nodu tutulumu, sistemik semptomu olanlarda ve mikst sellüler histolojide dalak tutulumu daha sık görülür. Karaciğer tutulumu nadir olup sıklıkla eş zamanlı dalak tutulumu ile birliktedir. Kemik iliği tutulumu, sık olmamakla beraber genellikle odaklıdır ve hemen her zaman ileri evre hastalık, sistemik semptomlar ve olumsuz histoloji ile ilişkilidir.

Önemli miktarda sayılabilecek bir grup hasta ise Hodgkin lenfoma tanısı almadan sistemik semptomlar ile başvurabilir. Tipik semptomlar; ateş, ciddi gece terlemeleri, kilo kaybıdır. Ateş genellikle periyodik ve birkaç günden birkaç haftaya kadar değişebilecek aralıklarda yineleyen şekildedir. Sistemik semptomlar ilk başvuruda %25 hasta grubunda görülebilir. İleri evre hastalıkta bu oran %50'ye kadar artabilir. Kaşıntı, yorgunluk, alkol alımı sonrasında lenf nodu ağrısı diğer sistemik semptomlardır. Hastaların %20'den azında görülen kaşıntı, B semptomları arasında tanımlanmamakla beraber eskiden kötü prognostik özellik kabul edilen önemli bir semptomdur. Kaşıntı, tanıdan aylar hatta yıllar önce başlayabilir ve patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Patofizyolojide; Reed-Sternberg hücrelerinden salgılanan büyüme faktörleri gibi sitokinlerin etkisi ve tümör yıkımının sonucu

salınan bir grup sitokininin neden olduğu bir otoimmün reaksiyon üzerinde durulmaktadır (40).

2.B.1. Hodgkin Lenfomada Prognostik Graplama

Genel olarak uygun ve kabul edilebilir prognostik faktörleri açıklamak için yapılan birçok çalışma olmasına rağmen, halen prognoz ve tedavi yönetimini belirleyen en önemli özellik hastalığın evresi ve sistemik semptomların varlığıdır. Bu özelliklerin arasına çapı 10 cm'den büyük kitle yani bulky hastalık varlığı dahil edilebilir (41). Çeşitli gruplar tarafından Hodgkin lenfoma iyi, orta, kötü prognostik grup olarak ayrılmıştır. Hodgkin lenfomada EORTC, GELA ve GHSG, NCIC gruplarınca önerilen prognostik sınıflama özellikleri tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Hodgkin Lenfomada EORTC, GELA ve GHSG, NCIC Gruplarınca Önerilen Prognostik Sınıflama

Prognostik Grup	EORTC/GELA	GHSG	NCIC/ECOG
Erken evre iyi prognostik grup	Evre I-II, Risk faktörü yok, Diyafram üstü hastalık	Evre I-II, Risk faktörü yok	Standart risk grubu: Evre I-II + olumlu özellikler, risk faktörü yok
Erken evre, kötü prognostik grup (orta dereceli)	Evre I-II, Diyafram üstü hastalık, ≥1 risk faktörü	Evre I-IIA + ≥1 risk faktörü Evre IIB + C veya D risk faktörü	Standart risk grubu: Evre I-II + olumsuz özellikler + ≥1 risk faktörü
İleri evre hastalık	Evre III-IV	Evre IIB + A veya B risk faktörü Evre III-IV	Yüksek risk grubu: Evre I-II + bulky hastalık, İntraabdominal hastalık Evre III-IV
Risk faktörleri	A: Büyük mediastinal kitle B: Yaş ≥50 C: Yüksek sedimantasyon* D: ≥4 alan tutulumu	A: Büyük mediastinal kitle B: Ekstranodal hastalık C: Yüksek sedimantasyon* D: ≥3 alan tutulumu	A: Yaş ≥40 B: NS veya NLPHL olmama C: Sedimantasyon ≥50 mm/saat D: ≥4 alan tutulumu

*sedimantasyon: >50 mm/saat veya B semptomu + sedimantasyon: >30 mm/saat
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **EORTC:** European Organization for Research and treatment of Cancer; **GELA:** Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte; **GHSG:** German Hodgkin Study Group; **NCIC:** National Cancer Institute of Canada

İleri evre Hodgkin lenfomada, uluslararası prognostik faktörler projesi tarafından tam olarak kapsamlı olmayan ancak geniş kitlelerce kabul gören "Uluslararası Prognostik Skorlama" (International Prognostic Score; İPS) geliştirilmiştir. İPS skorlamasında; erken evre hastalık içinde risk faktörü olan albümin, hemoglobin düzeyleri, erkek cinsiyet, ≥45 yaş gibi faktörlerle beraber göreceli risk oranları 1,26 ve 1,49 arasında olan toplam yedi faktör mevcuttur. Her bir faktöre 1 puan verilerek hastalara 0 ile 7 arasında

skorlama yapılır. Diğer prognostik faktörler arasında NSHL'deki patolojik grade, dokudaki eozinofili miktarı, inguinal tutulum, serum LDH ve beta2 mikroglobulin düzeyleri bulunur. Ancak bu faktörler ileri evre hastalıkta prognoz ile uyumlu olmakla beraber çelişkili sonuçlar veya doğrulama eksikleri olması nedeni ile önemleri kanıtlanamamıştır. Proctor (42) ve Federico gibi araştırmacılar tarafından farklı risk skorlamaları oluşturulmuş olup FDG-PET gibi görüntüleme yöntemleri, kişisel ilaç metabolizması, tümörün gen ekspresyon ve serum sitokin profilleri hakkında yapılan güncel çalışmalar risk sınıflamaları konusunda umut vericidir (43, 44). İleri evre Hodgkin lenfomada uluslararası prognostik skorlamada kullanılan değişkenler ve göreceli risk değerleri tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: İleri Evre Hodgkin Lenfomada Uluslararası Prognostik Skorlama (9).

Prognostik Faktör	Göreceli risk	P değeri
Serum albümin <4 g/dl	1,49	<0,001
Hemoglobin <10,5 g/dl	1,35	0,006
Erkek cinsiyet	1,35	0,001
Evre IV hastalık	1,26	0,011
Yaş ≥45	1,39	0,001
Lökosit ≥15000/mm ³	1,41	0,001
Lenfosit <600/mm ³ veya total lökositin <%8'i	1,38	0,002

2.C. Hodgkin Lenfomada Tedavi

Yakın zamana kadar, Hodgkin lenfomada erken evre ve olumlu özelliklere sahip iyi prognostik gruptaki hastalar sadece genişletilmiş alan radyoterapisi (GART), erken evre ve olumsuz özelliklere sahip orta dereceli prognostik gruptaki hastalar sıklıkla 4 olan ılımlı sayıda kemoterapi siklusu ve radyoterapi, ileri evre hastalar ise sıklıkla 8 siklus olan uzatılmış kemoterapi ve/veya lokal konsolidasyon radyoterapisi ile tedavi edilmekte idiler. Günümüzde ise birçok merkez, erken evre ve olumlu prognostik özelliklere sahip hastalarda bile kemoterapi ile beraber azalmış dozda radyoterapiyi içeren kombinasyon tedavilerinin uygulanmasını destekleme eğilimindedirler. Hatta yakın zamanda erken evre hastalıkta sadece kemoterapi ile tedavi hakkında çalışmalar yapılmıştır. Hodgkin lenfomada sık kullanılan kemoterapi rejimleri aşağıdaki tablo-8'de özetlenmiştir.

Tablo-8: Hodgkin Lenfomada Sık Kullanılan Kemoterapi Rejimleri

Kombinasyon-ilaç-doza ve uygulama yolu mg/m ²	Günler	Siklus süresi
ABVD Adriyamisin (Doksorubisin)-25-IV Bleomisin-10-IV Vinblastin-6-IV Dakarbazine-375-IV	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15	28 gün
MOPP Mekloreタミン-6-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1,8 1,8 1-14 1-14	28 gün
COPP Siklofosamid-650-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1,8 1,8 1-14 1-14	28 gün
BEACOPP (bazal/arttırılmış) Bleomisin-10-IV Etoposit-100/200-IV Adriyamisin (Doksorubisin)-25/35-IV Siklofosamid-650/1250-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO GCSF -SK	8 1-3 1 1 8 1-7 1-7 +8	21 gün
BEACOPP-14 Bleomisin-10-IV Etoposit-100-IV Adriyamisin (Doksorubisin)-25-IV Siklofosamid-650-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO GCSF-xx-SK	8 1-3 1 1 8 1-7 1-7 9-13	14 gün
Stanford V Mekloreタミン-6-IV Adriyamisin (Doksorubisin)-25-IV Vinblastin-6-IV Etoposit-60x2-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Bleomisin-5-IV Prednizon-40-PO	1.5.9.hafta 1.3.5.7.9.11.hafta 1.3.5.7.9.11.hafta 3.7.11.hafta 2.4.6.8.10.hafta 2.4.6.8.10.hafta 1-10. haftalar	12 hafta

Vinkristin maksimum doz: 2 mg, GCSF: granülosit koloni stimulan faktör, IV: intravenöz, PO: per oral

2.C.1. Erken Evre İyi Prognostik Özellikli Hodgkin Lenfomada Tedavi

Erken evre iyi prognostik hastalıkta sadece genişletilmiş alan radyoterapisi ile %90-%98 oranında tam yanıt sağlanır (45, 46). Ancak %30-%40 hastada nüks gelişmektedir. İyi bir özellik olarak, sadece radyoterapi sonrası nüks olan bu grup hastalara kurtarma kemoterapisi veya kombine tedavi verildiğinde çoğu olguda tam yanıt elde edilebilmektedir. Özetle; ilk basamak tedavisinde sadece genişletilmiş alan radyoterapisi alan erken evre iyi prognostik hastalık grubunda 10 yıllık sağ kalım %75-%85'lere

varmaktadır (47, 48). Erken evre iyi prognostik özelliklere sahip Hodgkin lenfomada tedavi ile ilgili çalışmalar aşağıdaki tablo-9’de özetlenmiştir.

Tablo-9: Evre I-II İyi Prognostik Grupta Radyoterapi ve Kemoterapi Uygulamaları ile İlgili Çalışmalar

Çalışma adı ve tedavi kolları	Hasta sayısı	Sonuçlar	
GHSg HD7 (49)		TB (p<0,0001)	7 yıllık SK
A: GART (30 Gy), TART (40 Gy)	311	%67	%92
B: 2 ABVD + GART(30 Gy), TART (40 Gy)	316	%88	%94
SWOG 9133 (50)		TB (p<0,001)	3 yıllık SK
A: 3 (Doksorubisin + Vinblastin) + subtotal lenfoid ve dalak RT (36-40 Gy)	165	%94	%98
B: subtotal lenfoid ve dalak RT (36-40Gy)	161	%81	%96
EORTC/GELA H7F (51)		OSK (p=0,0113)	10 yıllık SK
A: 6 EBVP + TART (36Gy)	168	%88	%92
B: subtotal lenfoid ve dalak RT	165	%78	%92
EORTC/GELA H8F (52)		RSK (p<0,001)	10 yıllık SK
A: 3 MOPP/ABV + TART (36Gy)	271	%98	%97
B: subtotal lenfoid ve dalak RT	272	%74	%92
Stanford V (iyi prognostik Evre IA-IIA) (53)		TB	3 yıllık SK
8 hafta Stanford V + modifiye TART (30Gy)	65	%95	%97
EORTC H9F (52)		OSK (p<0,001)	4 yıllık SK (p<0,241)
A: 6 EBVP + TART (36Gy)	239	%88	%98
B: 6 EBVP + TART (20 Gy)	209	%85	%100
C: 6 EBVP	130	%69	%98
GHSg HD10 (54)		2 ve 4 siklus sonrası TB	2 ve 4 siklus sonrası SK
A: 2 ABVD + TART (30Gy)	1370	%91 ve %92	%96 ve %97
B: 2 ABVD + TART (20Gy)			
C: 4 ABVD + TART (30Gy)			
D: 4 ABVD + TART (20Gy)			
ABVD , Doksorubisin, Vinblastin, Bleomisin, Dakarbazine; EBVP , Epirubisin, Bleomisin, Vinblastin, Prednizon; MOPP , Mekloreタミン, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon; Stanford V , Mekloreタミン, Doksorubisin, Vinblastin, Prednizon, Vinkristin, Bleomisin, Etoposid; GART , genişletilmiş alan radyoterapi; TART , tutulmuş alan radyoterapi; EORTC , European Organization for Research and Treatment of Cancer; GELA , Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte; GHSg , German Hodgkin’s Lymphoma Study Group; SWOG , Southwestern Oncology Group; SK , sağ kalım; TB , tedavi başarısı; OSK , olaysız sağ kalım; RSK , relapsız sağ kalım			

2.C.2. Erken Evre Kötü Prognostik Özellikli Hodgkin Lenfomada Tedavi

Erken evre olmasına rağmen kötü prognostik özelliklere sahip Hodgkin lenfomada tedavi sonuçları son 30 yıl içinde olumlu gelişmeler göstermiştir. Çalışmalar sadece radyoterapi veya kemoterapinin yetersiz sonuçlar verdiği ve kombine tedavi yaklaşımının uygun olduğunu göstermektedir. Dört siklus ABVD ve tutulmuş alana 30 Gy radyoterapinin standart yaklaşım olduğu görülmektedir. Yine de, %5 ilerleyici ve %15 5 yıllık

nüks oranları bu standart tedavide BEACOPP veya STANFORD V gibi daha yoğun rejimlerin kullanımını akla getirmektedir. Erken evre kötü prognostik özelliklere sahip Hodgkin lenfomada tedavi ile ilgili çalışmalar aşağıdaki tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo-10: Evre I-II Kötü Prognostik Grupta Radyoterapi ve Kemoterapi Uygulamaları ile İlgili Çalışmalar

Çalışma adı ve tedavi kolları	Hasta sayısı	Sonuçlar	
INTM (1974-1982) (55)		HSK (p=0,2)	
A: 3 MOPP+STLRT/TLRT+3 MOPP	33	%66	
B: 3 ABVD+STLRT/TLRT+3 ABVD	36	%72	
EORTC H6U (1982-1988) (43)		TB (p<0,0001)	10 yıllık SK (p=0,52)
A: 3 MOPP+mantle RT+3 MOPP	165	%68	
B: 3 ABVD+mantle RT+3 ABVD	151	%90	
EORTC H7U (1988-1992) (51)		OSK (p<0,001)	6 yıllık SK (p=0,0175)
A: 6 EBVP+TART (36 Gy)	183	%68	
B: 6 MOPP/ABV+TART	182	%88	
GATLA (1986-1992) (45)		OSK (p=0,009)	5 yıllık SK (p=0,16)
A: 3 CVPP+TART (30 Gy)+3 CVPP	92	%85	
B: 3 AOPE+TART (30Gy)+3 AOPE	84	%66	
French Cooperation (1976-1981) (56)		HSK (p>0,05)	6 yıllık SK (p>0,05)
A: 3 MOPP+GART (30 Gy)+3 MOPP	82	%87	
B: 3 MOPP+TART (30 Gy)+3 MOPP	91	%93	
INTM (1990-1997) (57)		HSK (p>0,05)	12 yıllık SK (p>0,05)
A: 4 ABVD+ STLRT	65	%93	
B: 4 ABVD+ TART	68	%94	
GHSg HD8 (1993-1998) (58)		TB (p>0,05)	5 yıllık SK (p>0,05)
A: 4 COPP/ABVD+GART (30Gy)+bulk (10Gy)	532	%86	
B: 4 COPP/ABVD+TART (30Gy)+bulk (10Gy)	532	%84	
EORTC/GELA H8U (1993-1998) (52)		OSK (p>0,05)	10 yıllık SK (p>0,05)
A: 6 MOPP/ABV+TART (36 Gy)	335	%84	
B: 4 MOPP/ABV+TART (36 Gy)	333	%88	
C: 4 MOPP/ABV+STLRT	327	%87	
GHSg HD11 (1998-2002) (59)		TB (p>0,05)	3 yıllık SK (p>0,05)
A: 4 ABVD+TART (30 Gy)	327	%87	
B: 4 ABVD+TART (20 Gy)	325	%88	
C: 4 BEACOPP+TART (30 Gy)	319	%87	
D: 4 BEACOPP+TART (20 Gy)	329	%90	
EORTC H9U (1998-2002) (60)		TB (p>0,05)	4 yıllık SK (p>0,05)
A: 6 ABVD+TART (30 Gy)	277	%94	
B: 4 ABVD+TART	276	%89	
C: 4 BEACOPP+TART	255	%91	
ABVD , Doksorubisin, Vinblastin, Bleomisin, Dakarbazine; AOPE , Doksorubisin, Vinkristin, Prednizon, Etoposit; BEACOPP , Bleomisin, Etoposit, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon; COPP , Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon; CVPP , Siklofosamid, Vinblastin, Prokarbazin, Prednizon; EBVD , Epirubisin, Bleomisin, Vinblastin, Prednizon; MOPP , Mekloreタミン, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon; STLRT , subtotal lenfoid radyoterapi; GART , genişletilmiş alan radyoterapi; TART , tutulmuş alan radyoterapi; TLRT , tüm lenfoid radyoterapi; EORTC , European Organization for Research and Treatment of Cancer; GATLA , Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia; GELA , Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte; GHSg , German Hodgkin's Lymphoma Study Group; INTM , Istituto Nazionale Tumori Milan; TB , Tedavi başarısı; SK , Sağ kalım; OSK , Olaysız sağ kalım; HSK , Hastaliksız sağ kalım;			

2.C.3. İleri Evre Hodgkin Lenfomada Tedavi

MOPP rejiminin kullanımı ileri evre Hodgkin lenfoma tedavisinde öncü olmuştur. Bu rejim ile tam yanıt oranları %73-%81, uzun dönem hastalıksız sağ kalım oranları %36-%52, toplam sağ kalım oranları %50-%64 arasında bulunmuştur (61). Ancak, MOPP ve MOPP benzeri tedavilerle %15-%30 hastada tam yanıt alınamaması ve %50 hastada tedavi başarısızlığı görülmesi, beraberinde alkilleyici ajana bağlı sterilite ve akut lösemi riskinin yüksekliği gibi olumsuz özellikler araştırmacıları başka tedavi arayışlarına yöneltmiştir. Bonadonna ve ark. (62) 1975 yılında MOPP sonrası yanıt alınamayan hastalarda ABVD rejimini (Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazine) kullanmışlardır. ABVD ve MOPP tedavisinin karşılaştırıldığı MİLAN grubunun çalışmasında ABVD rejimi MOPP'a göre hastalıksız sağ kalım oranlarında %81 ve %63 oranlarında üstün bulunmuştur (63). Ayrıca, daha az germ ve hematopoetik hücre toksisitesi gelişmesi ABVD rejiminin olumlu özelliklerindedir (64).

Goldie-Coldman hipotezine göre (65), dirençli hücrelerin tümör dokusunda oluşma riski aktif bölünen hücre sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu hipoteze dayanarak, tümör dokusundaki hücre sayısının en az olduğu dönemde etkili ve farklı mekanizmaları olan birçok ajanın birlikte karışık olarak kullanılması ile ilaç direncinin önlenebileceği ileri sürülmektedir. Ancak, birçok ajanın birlikte ve karışık kullanılması ile artan toksisite nedeni ile daha çok verilen rejimlerin dönüşümlü veya ardışık olarak kullanılması tercih edilmektedir.

CALGB (Cancer and Leukemia Group B) grubunun çalışmasında MOPP ve ABVD, dönüşümlü MOPP/ABVD ile karşılaştırılmış ABVD ve dönüşümlü MOPP/ABVD gruplarında benzer tedavi yanıtları elde edilmiş iken ve her iki rejimde, MOPP rejiminden üstün bulunmuştur (66). ABVD ve MOPP/ABVD alan grup 15 yıldan uzun takip edildiğinde hastalıksız sağ kalım oranları %50 ve toplam sağ kalım %65 bulunmuştur (67). ABVD rejimine MOPP eklenmesinin fayda yerine sadece ek toksisite getirip getirmediğini sorgulayan Duggan ve arkadaşlarının 856 hastalık çalışmasında ortanca 5 yıllık takipte sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım ABVD kolunda %63 ve %82,

karışık MOPP/ABV kolunda ise %66 ve %81 saptanmış ve her iki kolda anlamlı farklılık görülmemiştir. Ancak MOPP/ABV kolunda hematolojik, pulmoner toksisite gibi objektif toksisiteler veya halsizlik, anoreksi, hipotansiyon gibi sübjektif yakınmalar daha sık görülmüş ve ortanca 6 yıllık takipte ABVD kolunda kurtarma tedavisi olarak alkilleyici ajan kullanan 2 hastada lösemi olmak üzere 18 ikincil malignite, MOPP/ABV kolunda 11'i akut lösemi veya miyelodisplastik sendrom olmak üzere 28 ikincil malignite saptanmıştır (68).

Tedavi süresi ile ilgili birçok çalışma mevcut olup, genellikle en az 6, en fazla 8 siklus antrasiklin içeren tedavinin yeterli olduğu kabul edilir. Yüksek riskli hastalara ilk seçim tedavisi olarak kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi verilmesinin faydası ise gösterilememiştir (55, 69, 70). İleri evre Hodgkin lenfomada radyoterapinin yeri tartışmalıdır. Loeffler ve ekibinin 14 çalışmadaki 1700'den fazla hasta ile yaptığı bir analizde radyoterapinin sadece mediastinal tutulumu olan ileri evre hastalarda faydalı olabileceği belirtilmiş ancak sağ kalım üzerine etkisi saptanmamıştır (71).

2.C.4. Nüks veya Dirençli Hodgkin Lenfomada Tedavi

İlk tedavi olarak daha önce tedavi alan hastalarda nüks sonrası uygun tedavi yöntemi belirsizdir. Kurtarma radyoterapisi, konvansiyonel kemoterapi, 2. basamak kemoterapi, YDKT ile OKHT, AKHN (allojenik kök hücre nakli) tedavi yöntemlerini oluşturmaktadır.

Kurtarma kemoterapiler ile yapılan çalışmalarda kısmi ve tam yanıt toplam oranları %60-%87 arasında değişmektedir. Bu çalışmaların çoğu tek kollu ve faz 2 çalışmalar olup farklı hasta grupları üzerinde denenmişlerdir. Bu nedenle birbirlerine üstünlük göstermeleri için yeterli kanıtları yoktur. Kurtarma kemoterapisinde uygun tedavi siklus sayısı hakkında kesin bir veri yoktur. Genelde 2-3 siklus olarak verilmektedir. Özellikle kök hücre toplanma olasılığı olan hastalarda toksisite ve yarar dengesinin iyi kurulması önemlidir (72). Primer dirençli Hodgkin lenfomada nüks hastalara göre 2. basamak kemoterapiye daha az yanıt (%51'e %83) görülür (73). YDKT ve OKHT tedavisi alan hastalarda uzun dönem hastalısız sağ kalım oranlarının %30 ve %65 saptanması ve nakil ilişkili mortalite oranlarının %25'lerden %5'lere

düşmesi kök hücre bazlı yüksek doz tedavileri ön plana getirmiştir (74, 75, 76). Bu konu ile ilgili BNLI (British National Lymphoma Institute), GHSG ve EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) beraber yaptığı çalışmalar ilgi çekmektedir. BNLI çalışmasında, nüks veya dirençli Hodgkin lenfomalı toplam 40 hastaya konvansiyonel dozda mini-BEAM (karmustin (BCNU), etoposit, sitarabin, melphalan) rejimi veya yüksek doz BEAM ile OKHT yapılmış. Üç yıllık hastaliksız sağ kalım oranları mini-BEAM alan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%53'e %10) (77).

GHSG/EBMT çalışmasında ise; ilk tedavide konvansiyonel KT almış nüks Hodgkin lenfomalı 161 hasta; iki kola ayrılıp bir kola 4 siklus Dexa-BEAM (deksamatazon, karmustin, etoposit, sitarabin, melphalan), diğer kola 2 siklus Dexa-BEAM sonrası BEAM verilerek periferik kök hücre veya otolog kemik iliği nakli yapılmıştır. Kemosensitif olan 144 hasta çalışmada değerlendirilmiş ve bu hastaların 117 sinde 2 siklus KT sonrası kısmi ya da tam yanıt alınmıştır. 3 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları ek 2 siklus standart tedavi alan grupta %34 saptanırken, kök hücre destekli tedavi kolunda %55 saptanmıştır (P: 0.02) . Toplam sağ kalım oranlarında ise anlamlı fark saptanmamıştır (78).

Yüksek doz rejimlerde doz artırımlarının başarısı sınırlıdır. Bu nedenle mobilizasyon amaçlı hazırlık rejimlerinin yoğunlaştırılması gündeme gelmiştir. Doz artırımlarının yararının az olası Goldie-Coldman ve Norton-Simon hipotezi ile açıklanabilir. Norton-Simon hipotezine göre tümör içerisindeki hızlı bölünen hücreler tedaviye daha iyi yanıt verirken yavaş bölünen hücreler daha dirençli olmaktadır (79). Bu hipotez doğrultusunda çapraz dirence sebep olmayacak tedavi seçeneklerinin ardışık olarak verilebileceği düşüncesi doğmuştur.

Josting ve ark.'nın bu konuda yaptığı çok merkezli bir çalışmaya, yaşları 18 ile 65 arasında (ortanca yaş 34) olan daha önce COPP/ABVD veya BEACOPP gibi konvansiyonel tedavi sonrasında biyopsi ile nüks veya dirençli Hodgkin lenfoma tanısı koyulmuş hastalar alınmıştır. Tümör kitlesini azaltmak amacı ile tüm hastalara öncelikle 2 siklus DHAP (deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin) verilmiş sonrasında kısmi veya tam yanıt

alınan hastalara yüksek doz KT (4 gr/m² siklofosfamid, 8 gr/m² metotreksat, 1,4mg/m² vinkristin, 2 gr/m² etoposit) ardından BEAM rejimi ile OKHT yapılmıştır. 102 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, 2 siklus DHAP sonrasında %67 kısmi yanıt, %21 tam yanıt elde edilmiştir. Ortanca takip süresi 30 ay olan 3-36 aylık takiplerde toplam yanıt %80 (%8 kısmi yanıt, %72 tam yanıt) iken toplam sağ kalım %78, hastalısız sağ kalım %59 saptanmıştır. İki hasta nötropenik sepsis, 23 hasta hastalık ilerlemesi nedeni ile eksitus olmuştur. Çalışmada; nüksün evresi, DHAP sonrası yanıt, ilk remisyon süresinin uzunluğu ve nüks dönemde aneminin varlığı toplam sağ kalımı etkileyen anlamlı prognostik faktörler olarak saptanmıştır (80).

Allojenik kök hücre nakli (AKHN), nüks veya dirençli Hodgkin lenfomaların tedavisinde bir diğer seçenektir. Ancak miyeloablatif AKHN'nin tedavi ilişkili mortalitesinin %50'nin üzerinde olması ve yüksek nüks oranları nedeni ile çok tercih edilmemektedir (81, 82). Güncel çalışmalarda; donör lenfosit infüzyonu kullanımının anti tümör etkilerine ek olarak daha güvenli olabilecek azaltılmış dozda AKHN (AD-AKHN) uygulamasının daha uygun olarak kullanılabileceğini göstermektedir (83). Erken dönemde görülen olumlu sonuçlara rağmen; çalışmalarda AD-AKHN'nin en az 2 yıllık olan hastalısız sağ kalım oranları %25-%30 arasında, toplam sağ kalım oranları %35-%60 arasında saptanmıştır (84). AKHN sonrası tekrar nüks olan olgularda 2. defa AKHN hakkında bilgiler sınırlı olup, IBMTR (International Blood and Marrow Transplant Research) tarafından 2. defa AKHN uygulanan 21 hastalık bir çalışmada 100 günlük tedavi ilişkili mortalite %11, 5 yıllık hastalısız sağ kalım ve genel sağ kalım Hodgkin dışı lenfoma ile benzer olarak %30 oranında bulunmuştur. İlk yıl içinde tekrar AKHN gereksinimi olan hastalar içinse 5 yıllık oran %0 saptanmıştır (85).

Tedavi edilemeyen olgularda hastalığın kontrolü için çeşitli konvansiyonel ajanlar kullanılabilir. En sık kullanılan ajanlar arasında gemsitabin ve vinblastin yer almaktadır (86, 87).

Refrakter ve nüks Hodgkin lenfomada yeni tedavi arayışları devam etmekte olup anti-CD 30 antikorları, bortezomib, talidomid ile yapılan çalışmalarda tek ajan olarak etkisiz oldukları ancak standart tedaviler ile

birlikte kullanıldıklarında olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (88, 89). Anti-CD 20 antikoru olan rituksimab ile yapılan bir çalışmada %22 yanıt ve B semptomlarında gerileme saptanmıştır (90). Anti-CD 30 antikoru, histon deasetilaz inhibitörleri, M-TOR (mammalian target of Rapamycin) inhibitörleri, immün modülatör ajanlara yönelik birçok ajan ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (91).

3. Hodgkin Dışı Lenfomalar

Hodgkin dışı lenfomalar (HDL) akut lenfoblastik lenfoma ile sonuçlanan öncül hücreler ile multiple myeloma sebep olan plazma hücreleri dışındaki lenfoid hücrelerin monoklonal proliferasyonu ile karakterize olan lenfoid neoplazilerdir. HDL'de neoplastik hücreler genellikle germinal merkezlerden köken alan olgun B lenfositlerden kaynaklanırlar.

Klinik bulgular yaş, histolojik özellikler, immüniteye göre değişmekle birlikte genel olarak ilk bulgu ağrısız lenfadenopatidir. İnflamatuvar moleküller, kemokinler ve sitokinlere bağlı hastalar, B semptomu, halsizlik, iştahsızlık gibi sistemik yakınmalar ile başvurabilir. Burkitt lenfomadaki ilioçekal tutulum veya mantle hücreli lenfomadaki lenfomatoid papülozis gibi bazı histolojik alt tiplerde kendilerine özgün klinik bulgular görülebilir. Tedavi almayan HDL hastalarında ölüm sıklıkla kaçınılmazdır.

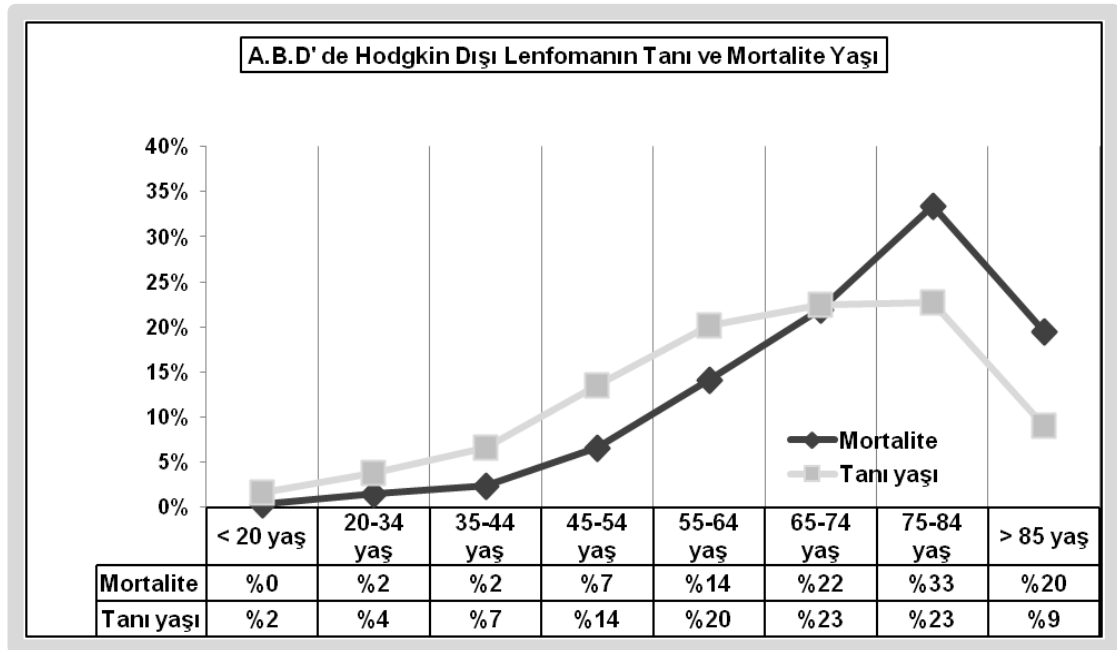
Klinik seyir ve prognozdaki heterojenite nedeni ile Hodgkin dışı lenfomalar indolen (yavaş seyirli), agresif ya da çok agresif olarak 3 gruba ayrılırlar (92). Moleküler biyolojideki gelişmeler sonucunda, lenfomada genetik özelliklerinin daha iyi anlaşılması sınıflamaların değişmesine neden olmuştur. Gen ekspresyonlarının ölçülmesi moleküler profil olarak tanımlanmıştır. Hodgkin dışı lenfomaların klinik olarak sınıflandırması tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-11: Hodgkin Dışı Lenfomaların Klinik Sınıflaması

Hodgkin Dışı Lenfomalar		
Yavaş Seyirli	Agresif	Çok Agresif
Foliküler Marjinal zon Küçük lenfositik	Diffüz büyük B hücreli Periferel T hücreli Mantle hücreli, Transforme yavaş seyirli	Burkitt Lenfoblastik

3.A. Hodgkin Dışı Lenfomada Epidemiyoloji ve Etyoloji

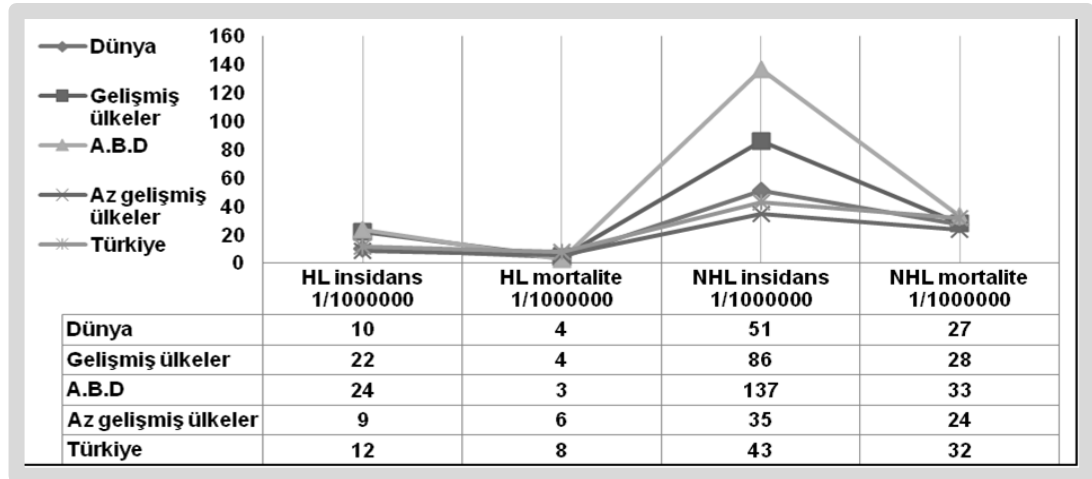
Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılında 70000 yeni tanı Hodgkin dışı lenfoma ve 19000 HDL'ye bağlı ölüm beklenmektedir. 2005-2006 yılları arasında ortanca tanı yaşı 66 olup, ortanca mortalite yaşı 75'dir. HDL, A.B.D'de 5.sırada yer alır. Görülme sıklığı giderek artmaktadır (93). Bu artışın nedeni tam olarak belli olmamakla beraber HIV enfeksiyonu gibi birçok etyolojik neden sorgulanmaktadır. Tanı ve mortalite yaş dağılımı şekil 4'de belirtilmiştir.



Şekil-4: Hodgkin Dışı Lenfomada Tanı ve Mortalite Yaş Dağılımları

İmmün baskılanma veya uyarılma HDL gelişimini kolaylaştıran sebeplerdir. Virüsler genoma bağlanıp, gen ekspresyonlarını değiştirerek hücre proliferasyonunu etkileyebilirler. EBV (Epstein-Barr virüs) enfeksiyonu veya Sjögren sendromu ile romatoid artrit gibi kronik immün uyarıların etyolojide önemli rolleri vardır (94). Ancak bu rolün hastalık ilişkili veya tedavi ilişkili olup olmadığını ayırt etmek zordur (95, 96). HTLV-1(Human T cell leukemia/lymphoma virus-1), HHV-8 (Human Herpes virus-8) gibi virüsler özellikle etyolojide suçlanmaktadır (97, 98). Gastrik mukoza ilişkili lenfoma (MALT) gelişiminde ise kronik Helicobacter pylori enfeksiyonu suçlanmaktadır (99, 100). Kutanöz lenfoma ile Borrelia enfeksiyonunu, hepatit C enfeksiyonu ile splenik lenfoma ilişkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur (101, 102). Mesleki ve çevresel faktörleri irdeleyen epidemiyolojik çalışmalarda, tarım işleri ile lenfoma arasında ilişki saptanmış olup bu ilişkinin organik klor bazlı ilaçlarla, organik çözücülerle ve ahşap ürünleri ile temasa bağlı olduğu düşünülmüştür (103, 104).

Uluslararası kanser araştırma ajansı verilerine göre ülkemiz ile A.B.D, Dünya, gelişmiş ülkeler ve az gelişmiş ülkelerdeki, yaş dağılımı standardize edilmiş mortalite, insidans oranları şekil-5’de görselleştirilmiştir.



Şekil-5: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı Verileri Işığında Lenfomaların Ülkelere Göre Yaş Dağılımları ve Standardize Edilmiş Mortalite, İnsidans Oranları (105)

3.B. Hodgkin Dışı Lenfomada Klinik

HDL hastalarında; sistemik semptomlar, genel performans, otoimmün hastalıklar, HIV, HTLV-1, hepatit C, radyoterapi veya kemoterapi öyküsü sorgulanmalıdır. Tanı için biyopsi şart olup ve laboratuvar testlerinde tam kan sayımı, LDH dahil biyokimya, anti-HIV, hepatit serolojisi araştırılmalıdır. Hodgkin dışı lenfomalar, önceleri Hodgkin lenfoma için kullanılan Ann-Arbor sistemi ile evrelendirilirler. Ancak; HDL'da Hodgkin lenfomada görülen bölgesel yayılımın aksine daha çok hematojen disseminasyon görülmesi ve hastalığın heterojenitesi nedeni ile evrelemenin değeri daha sınırlıdır. Ann-Arbor sisteminin yeniden gözden geçirilmesi ile oluşturulan Cotswolds sistemi HDL'ya daha uygun gözükmetedir (39). Evrelemek için hastalara kemik iliği biyopsisi, akciğer grafisi, boyun-toraks-abdomen-pelvik BT yapılmalıdır. Klinik prezentasyonuna göre PET-BT çekilebilir. Burkitt lenfoma veya ektranodal tutulumlu DBBHL gibi santral sinir sistemi tutulum olasılığı olan hastalarda magnetik rezonans görüntüleme, beyin omurilik sitolojisi ve akım sitometrisi bakılması önerilmektedir (106). HDL'nin majör alt tiplerinin klinik özellikleri tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: HDL'nin Majör Alt Tiplerinin Klinik Özellikleri (107)

HDL'nin Majör Alt Tiplerinin Klinik Özellikleri (107)		Anaplastik foliküller (%)	Küçük lenfositik (%)	MALT (%)	Nodal marjinal zon (%)	Mantle (%)	DBBHL (%)	PMBHL (%)	Burkit (%)	Lenfoblastik (%)	Periferik T hücreli (%)	DÖ hücreli (%)
Sıklık	Dünya	22	7	8	2	6	31	2	4	2	7	2
	K.Amerika	32	4	7	-	7	29	1	-	-	2	3
	Avrupa	18	9	9	-	9	29	3	-	-	5	2
Ortanca yaş		59	65	60	58	63	64	37	31	28	61	34
Erkek cinsiyet		42	53	48	42	74	55	34	89	64	55	69
Evre	I	16	4	0	13	10	12	10	25	0	1	16
	IE	2	0	39	0	3	13	0	12	0	7	3
	II	11	2	0	13	6	13	34	13	11	6	22
	IIIE	4	3	28	0	1	16	22	12	0	6	10
	III	16	8	2	34	9	13	3	0	14	15	10
IV	51	83	31	40	71	33	31	38	75	65	39	
B semptomu		28	33	19	37	28	33	38	22	21	50	53
LDH artışı		30	41	27	40	40	53	81	75	70	64	45
Karnofski ≤70		9	11	15	7	21	24	22	44	29	32	26
Tümör boyut >10 cm		28	13	8	0	25	30	52	22	32	12	17
Ekstranodal tutulum		64	80	98	47	81	71	56	78	82	82	59
Kemik iliği tutulumu		42	72	14	32	64	16	3	33	50	36	13
İPi skoru	2-3	48	64	48	27	54	46	37	39	41	52	18
	4-5	7	13	8	13	23	19	11	14	26	31	21

Agresif Hodgkin dışı lenfomada, prognostik özelliklerin belirlemesi amacı ile yapılan 2031 hastalık uluslararası bir çalışmada (108). ≥ 60 yaş, evre III-IV hastalık, LDH yüksekliği, ECOG skorunun ≥ 2 olması ve ≥ 2 ektranodal tutulum gibi faktörlerin kötü özellikli faktörler olduğu saptanmıştır. Bu beş faktöre birer puan verilerek İPİ (international prognostic index) skoruması geliştirilmiştir. Çalışmanın devamında, CHOP bazlı tedavi alan hastalar 0-1, 2, 3, 4-5 puan olarak 4 grupta değerlendirilmiş ve 5 yıllık sağ kalım oranları %73, %51, %43, %26 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonrasında, İPİ skoruması standart bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir. İPİ skoruması sistemi, CD-20 reseptör blokeri olan ritüksimabın kullanımı sonrasında R-İPİ olarak yeniden düzenlenmiştir (109). Tablo-13'de ECOG skoruması, İPİ ve R-İPİ sistemi özetlenmiştir.

Prognostik önemi olan gen ekspresyon profil incelemeleri, agresif HDL'lerde henüz sık kullanılmamasına rağmen gelecekte tanıyı doğrulamada, patogenezin anlaşılmasında ve prognozun saptanmasında ümit verici gözükmemektedir (110, 111).

Tablo-13: HDL'de ECOG Skoruması (12), İPİ ve R-İPİ Sistemi

ECOG Performans Skalası			
Puan	Açıklama		
0	Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)		
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak hasta ayakta, ev ve ofis işleri gibi hafif işleri yapabilir.)		
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir)		
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta)		
4	Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı)		
5	Ölüm		
Agresif lenfomalarda İPİ skoruması			
Risk grubu	İPİ skoru	Tam yanıt (%)	5 yıllık sağ kalım
Düşük	0-1	%87	%73
Düşük-orta	2	%67	%51
Yüksek-orta	3	%55	%43
Yüksek	4-5	%44	%26
Agresif lenfomalarda R-İPİ skoruması			
Risk grubu	İPİ skoru	Toplam sağ kalım	
Çok iyi	0	%94	
İyi	1-2	%79	
Kötü	3-5	%55	

3.C. Agresif Hodgkin Dışı Lenfomalar

3.C.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DBBHL, Hodgkin dışı lenfomaların %40'ını oluşturmaktadır. Sıklıkla 7. dekatta görülmesine rağmen tüm yaştaki erişkinlerde ve çocuklarda görülebilir (92). Hastalarda lokal, yaygın veya ekstra nodal tutulum görülebilir. DBBHL'nin genelde genç bayanlarda sık görülen primer mediastinal B hücreli lenfoma (PMBHL) ve intravasküler büyük B hücreli lenfoma gibi klinik-patolojik alt tipleri de bulunmaktadır. Prognoz ve tedavi seçeneklerini etkileyebileceği için yavaş seyirli bir lenfomadan farklılaşarak gelişen DBBHL (Richter transformasyonu) önemli bir klinik özelliktir. Ayrıca, sentroblastik, immunoblastik, T-hücre/histiyositten zengin, anaplastik olarak morfolojik alt varyantları olan DBBHL'de moleküler testlerin kullanılması ile bu sınıflamada yeni gelişmeler beklenmektedir (92). DBBHL, gen ekspresyon profili kullanılarak germinal merkez B-hücre (GMB), aktive B hücre (ABH), primer mediastinal B hücreli lenfoma (PMBHL) olarak 3 alt gruba ayrılır. Normalde, antijen ilişkili immün yanıtta germinal merkez proliferasyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan BCL-6 (B cell lenfoma-6) proteini DBBHL'de %50 oranında mutasyonlara bağlı olarak artar (112). BCL-6 proteini sıklıkla germinal merkez kaynaklı olduğu için ekspresyonun artışının saptanması DBBHL'nin alt tiplendirmesinde faydalıdır (113). BCL-6 ile ilgili bazı çalışmalarda, olasılıkla germinal merkez kaynaklı olması nedeni ile iyi prognoz ile ilişkili saptanmıştır. Ancak henüz veriler yetersizdir (114). DBBHL'de bir diğer sık rastlanan bir antiapoptotik protein ise BCL-2'dir. BCL proteinin artışının görülme sıklığı %24-%55 gibi geniş bir aralıkta ifade edilmektedir (115). Bu moleküler anormalliklerin dışında, DBBHL'de bir tümör baskılayıcı olan P53 (protein 53) geni mutasyonu %20 oranında görülmektedir. Bu mutasyonun varlığı ilaç direnci ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (116). Moleküler anormallikler ile ilgili DBBHL'nin bir diğer alt tipi olan primer mediastinal lenfomaya özgü MAL ve REL genlerinin varlığı hakkında çalışmalar mevcuttur (117, 118).

3.C.1.a. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Tedavi

DBBHL'nin temel tedavisi kemoterapidir. Sadece radyoterapi kullanılması yetersiz yanıt ve yüksek nüks oranları ile ilişkilidir (119).

SWOG (Southwest Oncology Group) grubu tarafından 1998 yılında Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bulky hastalığı olmayan ve çoğunluğu DBBHL olan agresif HDL tanılı 402 hastada, 3 siklus CHOP ve 40-50 Gy TART (tutulmuş alan RT) ile 8 siklus CHOP karşılaştırılmış. 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından RT ile kombine grup anlamlı olarak üstün saptanmış olup bu grupta daha az hayatı tehdit eden toksisite görülmüştür. Ancak, ilginç bir şekilde 10 yıllık tedavi sonuçları değerlendirildiğinde geç nüks sıklığı RT ve 3 siklus CHOP alan grupta daha yüksek saptanmış ve bu nedenle sağ kalım oranı düşmüştür. Bu nedenle KT ile RT kombinasyonunun standart kullanımı tekrar tartışılır hale gelmiştir (120). Bu nedenle GELA ekibi tarafından 60 yaşından ileri, evre I-II ve İPİ skoru 0 olan iyi prognostik özellikteki agresif lenfoma tanılı 576 hasta, 4 siklus CHOP rejimi ile 4 siklus CHOP beraberinde TART alan grup olarak 2 kolda değerlendirilmiştir. Ortanca 7 yıl olan takip süresinde hastalıksız ve genel sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,6, p:0,5). Beş yıllık tahmini hastalıksız sağ kalım sırası ile %61 ve %64, genel sağ kalım ise %72 ve %68 bulunmuştur. Çalışmada evre II hastalık ve erkek cinsiyetin kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür (121). Rituksimab sonrasında erken evre DBBHL'de rutin radyoterapi tartışma konusu olmuştur. Ancak verilen KT rejimine göre değişebilmekle beraber primer mediastinal B hücreli lenfomada sıklıkla RT uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada MACOP-B (metotreksat, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon, bleomisin) alan PMBHL tanılı hastalara konsolidasyon radyoterapisi verildiğinde galyum sintigrafisinde canlı hastalığın varlığının %66'dan %19'a gerilediği ve 39 aylık hastalıksız sağ kalımın %80 olduğu saptanmıştır (122). PMBHL'de, MACOP-B ve VACOP-B (etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon, bleomisin) gibi CHOP'den daha yoğun rejimleri alanlarda daha üstün olduğu gösterilmiş olup PMBHL için uygun kemoterapi arayışları devam etmiştir (123). Yine PMBHL'de DA-EPOCH-R (dozu ayarlanmış etoposid, prednizon,

vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin) gibi yoğun kemoterapi ile RT ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir. Böylelikle özellikle kadınlarda ileri dönemde görülebilecek olan meme kanseri gibi ikincil maligniteler ve kalp hastalıklarının önlenebileceği düşünülmüştür. Toplam 26 PMBHL olgusuna DA-EPOCH-R rejiminin verildiği bir faz iki çalışmada 4,2 yıllık hastaliksız sağ kalım %91, toplam sağ kalım %100 saptanmış ve sadece 2 hastada radyoterapi ihtiyacı olmuştur (124).

İleri evre DBBHL'de sıklıkla 30 yıl kadar önce geliştirilmiş olan CHOP rejimi kullanılır. CHOP rejimi, 899 hastanın randomize edildiği bir çalışmada M-BACOD (metotreksat, bleomisin, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, deksametazon) ve MACOP-B gibi daha karmaşık ve toksik rejimlerle benzer etkinlikte saptanmış ve standart tedavi olarak yerini almıştır (125). Ancak bu çalışmada görülen %44'lük tam yanıt oranı daha iyi tedavi yöntemleri üzerine olan çalışmaları hızlandırmıştır. GELA grubu tarafından yaşlı agresif lenfomalı hastalarda, ACVBP (doksorubisin, siklofosfamid, vindesin, bleomisin, prednizon ve intratekal metotreksat) ve CHOP tedavileri karşılaştırıldığında 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %39'a %29, genel sağ kalım oranı %46'a %38 olarak ACVBP tedavisinin üstünlüğü lehine saptanmıştır (126). Ancak düşük riskli hastalarda CHOP ile benzer etkinlikte olan m-BACOD ve ACVBP kıyaslandığında birbirlerine üstünlüklerinin gösterilmemesi bu çalışmanın değerini azaltmıştır (127).

Agresif lenfomalarda, proliferasyonu gösteren Ki-67 immünohistokimyasal belirtecinin kötü prognoz ve kinetik sorunlarla ilişkili olduğu görülmektedir (128). Bu kinetik problemin tedavi doz sıklığı ve yoğunluğunu artırılması ile üstesinden gelinebileceği düşünülerek DSHNHL grubu (The Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin'Lymphome) tarafından yapılan 689 hastalık bir seride hastalar 14 veya 21 gün aralarla 6 siklus CHOP ile 14 veya 21 gün aralarla 6 siklus CHOEP (CHOP+etoposin) olarak 4 kolda randomize edilmiştir. Düşük riskli 60 veya daha genç hastalar ve 61 ile 75 yaş aralığındaki hastalar ayrı değerlendirilmiş ve genç grupta, CHOEP-21 tedavisi CHOP-21 ile karşılaştırıldığında %88'e %76 tam yanıt oranı ve %69'a %58 5 yıllık

hastaliksız sağ kalımla ile daha üstün saptanmıştır (129). Yaşlı hasta grubunda ise CHOP-14 ile CHOP-21 tedavisi kıyaslandığında %76'a %60 tam yanıt oranı ve %44'e %33 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı ile 14 günde bir CHOP tedavisi daha iyi sonuçlar vermiştir (130). Etopositin eklenmediği ancak CHOP kemoterapisinin 477 hastaya aldıkları toplam dozlar benzer olacak şekilde 3 haftada bir 8 siklus CHOP ile 2 haftada bir 6 siklus yoğun CHOP olarak verildiği bir çalışmada ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yoğun tedavi alan grupta enfeksiyon sıklığında artış görülmüştür (131). DBBHL'de tanı anında yüksek doz rejimler veya OKHN kullanımının yeri tartışmalıdır (132, 133). Ritüksimab öncesindeki çalışmalarda ilk tedavide OKHN'nin faydalı olduğu gösterilmesine rağmen OKHN'ye bağlı lösemi, MDS gibi geç toksisiteler nedeni ile ilk tedavide kullanılırken kar zarar açısından hastaların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir (134, 135).

3.C.1.b. Tedavide Ritüksimab Kullanımı

CD-20 reseptörünü bloke eden ritüksimabın kullanılması DBBHL tedavisinde büyük bir etki yaratmıştır. Ritüksimabın etkinliği ile ilgili GELA grubu tarafından yapılan ilk çalışmada, 60 yaşının üzerindeki hastalarda CHOP ve ritüksimab+CHOP (R-CHOP) karşılaştırılmış ve R-CHOP kolu 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı (%47'e %29) ve tam yanıt oranı (%76'ya %63) daha başarılı bulunmuştur (136). US Intergrup'un çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (137). DSHNHL tarafından yapılan çalışmada ise 6 siklus veya 8 siklus R-CHOP arasında farklılık saptanmamış olmakla beraber 8 siklus R-CHOP-14 kolunun %66 hastaliksız sağ kalım oranı ile faydası gösterilmiştir (138). Bu çalışmaların sonucunda R-CHOP standart tedavi olarak kabul edilmiştir. MabThera International çalışmasında, R-CHOP genç ve düşük riskli hastalarda da benzer şekilde üstün bulunmuş olup ritüksimab alan genç hastalarda görülen %79 üç yıllık hastaliksız sağ kalım oranı CHOEP tedavisinin de önüne geçmiştir (139).

CALGB grubunun 69 hasta ile yaptığı ortanca takip süresinin 62 ay olduğu çalışmasında DA-EPOCH-R tedavi alan hastalarda hastaliksız sağ kalım %81 ve genel sağ kalım %84 saptanmıştır (140). Ritüksimabın olumlu

etkisinin tümör patobiyojisine göre faydasının değişken olduğunu araştıran çalışmalarda ritüksimabın Bcl-2 pozitif hastalarda daha etkin ve Bcl-6 negatif hastalarda daha az etkin olabileceğine dair yayınlar vardır (141, 142). Bu biyobelirteçler ile yapılan çalışmalar germinal merkez B hücre genetik profiline sahip hastaların ritüksimabdan daha çok fayda görebileceğini öngörmektedir (143). Sonuç olarak, ritüksimabdan fayda görmeyecek hastaların belirlenmesi zor görünmekle beraber, bu hastalarda yeni tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ihtiyacı vardır.

3.C.2. Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması

Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL) nadir görülen, santral sisteme sınırlı ve genellikle DBBHL histolojisinde olan lenfomalardır. Birçok kemoterapötik ilacın kan beyin bariyerini geçememesi nedeni ile tedavisi sistemik lenfomadan farklıdır. Radyoterapi, PSSSL'de sıklıkla iyi yanıt verir ancak kemoterapi kullanılmadığı zaman etki süresi kısa olup hemen her zaman nüks görülür. Yüksek doz metotreksat (YDMTX), kan beyin bariyerini iyi geçen ancak yalnız başına kullanıldığında hastalıksız sağ kalımın 7 aydan kısa olduğu bir tedavi yöntemidir. RT ile kombine YDMTX kullanıldığında %82-%88 arasında tam yanıt ve ortanca 32 ile 40 ay arasında hastalıksız sağ kalım görülmüştür (144). Ancak bu tedavi yöntemi yüksek oranda nörotoksisite ile ilişkilidir (145). Radyoterapinin nüks durumunda kullanılması planlanarak yerine ritüksimab, sitarabin, vinkristin, ifosfamid, prokarbazin ile metotreksatın kombine kullanımı hakkında çalışmalar mevcuttur (146, 147). Bir çalışmada YDMTX ve karmustin ile OKHN tedavisinde %82 beş yıllık sağ kalım oranı görülmüş ümit verici gözükmemektedir (148).

3.C.3. Burkitt Lenfoma

Burkitt lenfoma (BL) tüm lenfomalar arasında %2 sıklıkta görülmektedir (92). Hastalar genellikle ilk iki dekat içinde tanı alırlar. Burkitt lenfoma, yüksek proliferasyon indeksine sahip, biyopside yıldızlı gökyüzü görünümünün sebebi olan spontan apoptozun yoğun olduğu ileri derecede agresif bir lenfomadır. İmmünohistokimyasal boyamalarda saptanan CD20, CD10 pozitifliği ve TdT (terminal deoksinükleotidil transferaz) negatifliği nedeni ile germinal merkez B hücrelerinden kaynaklandığı düşünülür. Burkitt

lenfomada, Afrika'da görülen endemik tip, en çok batı ülkelerinde olmak üzere tüm dünyada görülen sporadik tip, immün yetmezlik ilişkili tip olarak üç klinik alt tip görülür. Endemik form çene ve yüz kemiklerinde görülür ve EBV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Sporadik form %30-%50 arasında EBV ile ilişkili olup genellikle ileoçekal bölgeyi tutmaktadır. İmmün yetmezlik ilişkili form ise genellikle HIV enfeksiyonu ile beraberdir ve EBV enfeksiyonu değişken oranda görülür. Burkitt lenfoma sıklıkla nodal hastalık ile prezente olur. Özellikle dissemine veya bulky hastalıkta daha sık olmak üzere burkitt lenfomada santral sinir sistemi tutulumu görülebilir. Nadir olgularda akut lösemi ile prezentasyon olabilir. Burkitt lenfomada moleküler anormallik olarak, bir onkogen olan 8. kromozomdaki c-myc geni ile immünglobulin sentezinde sorumlu olan gen bölgelerini içeren üç farklı kromozomdan biri arasında B hücrelerin olgunlaşmasında önce gerçekleştiği düşünülen translokasyon görülür. Bu translokasyon, %80 sıklıkla ağır zincirin kodlandığı 14. kromozomda, %15 sıklıkla lambda hafif zinciri kodlayan 22. kromozomda ve %5 sıklıkla kappa hafif zincirini kodlayan 2. kromozomda görülür (149). Sonuçta, immünohistokimyasal boyamalar ile kantitatif olarak gösterilebilen c-myc onkogeni fazla eksprese olur. Bu onkogenin artışı, hücresel gelişimin bozulmasına ve fenotip maturasyonunun durmasına sebep olur.

3.C.3.a. Burkitt Lenfomada Tedavi

Burkitt lenfomanın tüm evrelerinde kemoterapi kullanılmaktadır. DBBHL'de kullanılan CHOP kemoterapisi BL için sıklıkla yeterli olmamaktadır (150). Yüksek tümör proliferasyonu nedeni ile teorik olarak tümörün tekrar büyümesini önlemek için kısa aralıklı ve yoğun tedaviler kullanılabilir (151). Özellikle kemoterapinin ilk siklusunda olmak üzere hidrasyon, bikarbonat, allopurinol, rasbukinaz gibi tedavilerle tümör lizis sendromu profilaksisi uygulanmalıdır (152). Bazı yazarlar, tümör lizis riskini önlemek için tümör yükünün fazla olduğu ilk siklusta ritüksimabın kullanılmasını önermemektedirler. Burkitt lenfomada kemoterapi olarak, benzer ilaçları içeren BFM, LMB, CODOX-M/IVAC gibi birçok ilacın dönüşümlü kullanıldığı rejimler ve intratekal profilaksi önerilmektedir (153, 154, 155). Ulusal kanser enstitüsünde Magrath ve arkadaşlarının 1996 yılında yayınladığı çalışmada

CODOX-M/IVAC rejimi (siklofosamid, vinkristin, doksorubisin, yüksek doz metotreksat ile dönüşümlü ifosfamid, etoposid, yüksek doz sitarabin ve intratekal metotreksat ve sitarabin) ile %90'a yakın kür oranları elde edilmiştir (156). Bu rejimin ufak değişiklikle daha yaşlı hastalarda uygulanması ile ilgili faz 2 çalışmalarda ise %64 oranında kür oranı saptanmıştır (157, 158). Bu rejim olasılıkla halen A.B.D'de erişkin BL'de en çok kullanılan tedavi yöntemidir. HOVON grubu tarafından bir çalışmada ise BEAM rejimi ile OKHN uygulamasının etkin olduğu gösterilmiştir (159).

ALL'de (akut lenfoblastik lösemi) kullanılan Hyper-CVAD (siklofosamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon ile dönüşümlü metotreksat ve sitarabin) rejimi ile BL'de %81 tam yanıt, %57 hastalıksız sağ kalım saptanırken 60 yaşının üzerindeki hastalarda sağ kalımın %17 olduğu görülmüştür (160). Aynı grubun tedaviye ritüksimab eklenmesi ile yaptığı çalışmada, 60 yaş üstündeki ve altındaki hastalarda sağ kalım oranları benzer ve toplam sağ kalım %89 saptanırken bu beklenmedik başarı artışının tanı ve tedavideki tecrübeler veya daha iyi destek tedaviye bağlı olup olmadığı tartışma konusudur (161). Burkitt lenfomada tedavisinde allojenik kök hücre nakli ise kötü sonuçlara sahip olması nedeni ile genellikle nüks olgularda tercih edilmelidir.

3.C.4. Mantle Hücreli Lenfoma

Mantle hücreli lenfoma (MHL), mantle zonu olarak adlandırılan lenf nodu folikülünün dış kenarındaki B lenfositlerden kaynaklanır. Lenfomaların içinde sıklığı %3 olup erkeklerde daha sık görülür. Ortanca tanı yaşı 60'dır (92). MHL'de %85 oranında 11. kromozomdaki siklin D1 geni bölgesinde kırılma ile oluşan küçük parça 14. kromozomdaki antikor moleküllerini kontrol eden gen bölgesine bağlanır (162). Oluşan resiprokal t(11;14) translokasyonu sonucunda, proliferasyonu arttıran bir protein olan siklin-D1 (BCL-1) aşırı miktarda üretilir. Bazı durumlarda ise başka genetik değişimlerle aşırı siklin-D1 üretilmesi veya siklin-D2 ile siklin-D3 gibi diğer siklin proteinlerinin aşırı üretilmesi sonucu MHL gelişebilir. MHL'de immünohistokimyasal boyalar ile siklin-D1, CD20, CD5 pozitifliği görülür (92).

3.C.4.a. Mantle Hücreli Lenfomada Tedavi

Tedavideki ilerlemeler sayesinde MHL'de sağ kalım oranları artmaktadır. Hyper-CVAD tedavisinin kullanıldığı daha önce tedavi görmüş veya görmemiş 45 hastalık bir çalışmada %38'i tam yanıtli olmak üzere %94 hastada yanıt alınmış ve 29 hastaya konsolidasyon amaçlı OKHN uygulanmıştır. Daha önce tedavi almamış 25 hastada ise 3 yıllık hastaliksız sağ kalım %72, genel sağ kalım %92 saptanmıştır (163). Bir başka çalışmada da hyper-CVAD benzer etkinlikte bulunmuş ancak toksisitesi nedeni ile 66 yaş üstü hastalarda kullanılmaması önerilmiştir (164). Aynı ekip tarafından 1999-2002 yılları arasında 97 MHL tanılı hasta ile yapılan çalışmada, R-hyper-CVAD ile yüksek doz metotreksat ve sitarabin dönüşümlü olarak 3 veya 4 siklus olarak verilmiş sonuçta üç siklus sonrasında, %87 hastada tam veya tama yakın yanıt olmak üzere %97 hastada yanıt görülmüş. Ortanca 8,3 yıllık takipte, ortanca hastaliksız sağ kalım süresi tüm hastalar için 4,6 yıl iken, 65 yaş ve altındaki hastalarda ortanca hastaliksız sağ kalım süresi 5,9 yıl, 8 yıllık hastaliksız sağ kalım %46, 8 yıllık toplam sağ kalım %68 saptanmıştır. Altmış beş yaş üzerindeki hastalarda ise hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım anlamlı olarak düşük (%16, %33) saptanmıştır (165). Daha az toksisite amaçlanarak Kahl ve arkadaşlarının 4-6 siklus dönüşümlü metotreksat ve sitarabin verilmeden modifiye R-hyper-CVAD sonrası 2 yıl idame ritüksimab tedavilerini denediği 22 hastalık bir çalışmada daha düşük oranda tam yanıt (%64) elde edilmekle beraber hastaliksız sağ kalım 37 ay saptanmıştır (166). Çalışma 2011 yılında tekrar değerlendirildiğinde ortanca takip süresi 62 ay olup ortanca sağ kalım 70 ay olmuşken ortanca hastaliksız sağ kalım değişmemiştir. Beş yıllık sağ kalımın %62 olduğu görülmüştür. Sonuç olarak modifiye hyper-CVAD tedavisinin özellikle yaşlı hastalarda uygun olduğu düşünülmüştür (167). DA-EPOCH-R rejimi ile yapılan çalışmalarda da etkin sonuçlar alınmakla beraber bu rejim diğer çalışmalar ile benzer olarak nüksleri önleyememiştir (168). Bu sonuçlar CHOP bazlı tedavilerin MHL'de etkinliğinin yetersizliğini göstermiştir. Ancak çalışmalarda, CHOP'ye ritüksimabın eklenmesi ile genel sağ kalım değişmez iken hastaliksız sağ kalım ve tedaviye yanıt oranlarında

artış görülmüştür (169). Martin ve ark.'nın (170) güncel bir çalışmasında MHL'de R-CHOP benzeri tedaviler ile R-hyper-CVAD'a benzer şekilde ortalama 7,1 yıl ve %86 3 yıllık sağ kalım elde edilmiştir. Yaşlı ve performansı kötü hastalarda tedaviler tartışmalı olmakla beraber CHOP benzeri rejimlerden daha az yoğun olan bendamustin ve ritüksimab ile yapılan çalışmada %42 tam yanıt olmak üzere %88 toplam yanıt oranları elde edilmiştir (171). Yine yaşlı hastalarda için Avrupa MHL Network analizinde; R-CHOP veya FCR (fludarabin, siklofosfamid, ritüksimab) ile remisyona giren 65 yaş üzerindeki hastalarda, interferon alfa veya ritüksimab idamesinin faydası gösterilmiştir (172).

Yüksek doz kemoterapi ve OKHN ile yapılan çalışmaların sonuçları ümit vericidir. Anlamlı farklar olmamasına rağmen OKHN sağ kalımı uzatabilmektedir. Nordic lenfoma grubunca yapılan bir çalışmada, ritüksimab ve yoğun doz CHOP (maksimum CHOP) ile dönüşümlü yüksek doz sitarabin ve ritüksimab rejimi sonrası remisyona giren hastalara OKHN uygulandıktan sonra %70 oranında 6 yıllık sağ kalım ve %56 hastaliksız sağ kalım saptanmıştır (173). Tam ve ark.'nın (174) çalışmasında da ritüksimab içeren indüksiyon tedavisinden sonra OKHN uygulamasının hastaliksız sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir.

Transplantasyon öncesi indüksiyon tedavisinde sitarabinin rolü net olmamakla beraber çalışmalarda CHOP ile sitarabin ve ritüksimab kullanımının, sitarabin içeren DHAP (deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin) rejiminin başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (175, 176).

Nüks veya dirençli MHL'de azalmış yoğunlukta hazırlık kemoterapisi eşliğinde AKHN tedavisi değerlendirildiğinde, 26 aylık ortalama takip süresinde 18 hastanın 17'sinde tam yanıt alındığı ve sadece 3 hastada ilerleyici hastalığın gösterildiği bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmadaki %82 üç yıllık hastaliksız sağ kalımda graft versus lenfoma etkisinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (177). Nüks veya dirençli hastalıkta proteozom inhibitörü olan bortezomib ile yapılan 155 hastanın olduğu çok merkezli bir çalışmada %33 yanıt oranı ve %8 tam yanıt görülmüştür (178). Pleotrofik etkilere sahip immünmodilatör bir ajan olan lenalidomidin, ritüksimab, bortezomib ve

deksametazon kombinasyonu (179, 180, 181) ve yeni bir proteozom inhibitörü olan karfilzomibin etkileri üzerinde (182) çalışmalar devam etmektedir. Alkilleyici ajanlardan bendamustinin özellikle ritüksimab ile beraber kullanıldığında olumlu etkileri saptamıştır (183).

Devam eden çalışmalarda tositumomab ile konsolidasyon (184) ve bortezomib+ritüksimab, lenalidomid ile idame (185) tedavisi araştırılmaktadır. Bir m-TOR (mammalian target of rapamisin) inhibitörü olan temsirolimus ile %38 oranında şaşırtıcı bir yanıt alınmış olup (186), küçük bir faz 2 çalışmada ise temsirolimusla beraber talidomid ve ritüksimab kullanımı ile %90'a varan olumlu yanıt görülmüştür (187). Everolimus ve deforolimus gibi diğer m-TOR inhibitörlerinin olumlu etkilerinin görüldüğü çalışmalar mevcuttur (188, 189).

3.C.5. Agresif T ve Doğal Öldürücü (Natural Killer, NK) Hücreli Lenfomalar

T/NK lenfomalar tüm lenfomaların %15'ini oluşturmaktadır. Çoğu hakkında bilgilerin yeterli olmadığı en az 14 alt tipi mevcuttur (190). T/NK lenfomaların kliniği sıklıkla agresiftir ve tedavileri daha zordur.

3.C.6. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Bir tümör nekrozis faktör reseptör tipi olan CD30 pozitifliği ile karakterize olan T hücreli bir lenfoma olup ve diğer T hücreli lenfomalardan daha iyi tedavi sonuçları olan bir alt tiptir. Genellikle genç yaşlarda görülür ve %80 olguda gelişen t(2;5) translokasyonu sonucunda anaplastik lenfoma kinaz ekspresyonu (ALK) gerçekleşir (191). ALK pozitif olguların prognozu, ALK negatif olgulara göre daha iyidir. Erişkinlerde CHOP bazlı tedavilerle, ALK negatif olgularda %35, ALK pozitif olgularda ise %65 yanıt alınmıştır (192). Yirmi üç hastanın olduğu çalışmada 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ve toplam sağ kalım oranları ALK pozitif olgularda %70 ve %58, ALK negatif olgularda ise %49 ve %36 saptanmıştır (193).

Bu sebeple ALK pozitif olgularda ilk basamak tedavi olarak CHOP bazlı tedaviler önerilirken nüks durumunda platin bazlı tedaviler ve OKHN önerilmektedir (194). ABHL'de, CD 30 reseptörleri ile ısı şok proteinlerine yönelik tedaviler ve aşı uygulamaları gibi yeni tedavi arayışları mevcuttur (195, 196, 197).

3.C.7. Nazal Tip Ekstranodal T/NK Hücre Lenfoma

Geniş morfolojik özelliğe sahip nadir bir alt tiptir. Asya'da ve Güney Amerika'da daha sık olup genellikle EBV enfeksiyonu ilişkilidir. Nazal kavite, nazofarinks, damak, cilt, gastrointestinal sistem ve testis tutulumu sıktır (198). Hemofagositik sendrom ile komplike olabilir (199). Nazal kavite dışı tutulumlarda prognoz kötüdür. Beş yıllık sağ kalım ekstranazal hastalıkta %9, nazal hastalıkta ise %42'dir (200). Etkin bir kemoterapi olmamakla beraber nazal bölgeye lokalize hastalıkta radyoterapi faydalıdır. Birçok çalışmada 5 yıllık sağ kalım %20-%35 arasındadır. Dissemine hastalıkta olgular genellikle bir kaç ay içinde kaybedilir (201). Tedavide genellikle radyoterapi ve/veya antrasiklin bazlı kemoterapiler kullanılır. Tümörün kemosenesitivesi az olduğunu gösteren düşük yanıtlar mevcuttur. İfosfamid, platin grubu ajan, etoposid, deksametazon ile Çin'de yapılan 105 hastalık bir analizde 5 yıllık hastalısız sağ kalım ve toplam sağ kalım RT alan grupta %61 ve %66 iken kemoradyoterapi alan grupta %66 ve %76 saptanmış olup lokalize hastalıkta KT'nin küçükte olsa fayda sağlayabileceğini gösterilmiştir (202). Benzer bir çalışmada da evre IE ve IIE hastalıkta benzer sonuçlar elde edilmiştir (203, 204). Meksika'da yapılan 61 hastalık çalışmada; yüksek riskli olan ekstranazal tutulumlu hastalarda 3-4 siklus siklofosfamid, metotreksat, etoposid, deksametazon ile dönüşümlü radyoterapi değerlendirilmiştir. Hastaların 49'unda tam yanıt elde edilmişken, 12 hastada yanıt olmamıştır. Tam yanıt alınan hastaların 9'unda nüks gelişmiştir. Yanıt alınamayan ve nüks olan hastalar kaybedilmiş olup 5 yıllık sağ kalım %65 saptanmıştır (205).

3.C.8. Anjioimmünoblastik T Hücreli Lenfoma

Cilt döküntüleri, organomegali, hipergamaglobulinemi, hemolitik anemi, periferik lenfadenopati, konstitüsyonel semptomlar ile beraber görülen periferik T hücreli bir lenfomadır (206). İmmün regülasyon anormallikleri ve immünsupresyon belirgindir. Önemli histolojik özelliği hemen her zaman lezyonda EBV ile enfekte B hücrelerinin varlığıdır (207). Tedavisinde antrasiklin ve pürin analoglarının kısmi faydası vardır. Siklosporin ve

bevacizumab gibi antianjiojenik tedavilerle yapılan çalışmalar mevcuttur (208, 209). Ancak, hastaların çoğu enfeksiyonlardan ya da hastalıktan kaybedilir.

3.C.9. Hepatosplenik T Hücreli Lenfoma

Belirgin hepatosplenomegali ve kemik iliği tutulumunun olduğu bir alt tiptir (210). Genelde gençlerde sık görülür. Kötü seyirli olup genelde ölümlü sonuçlanır. AKHN ile kür şansı denenebilir (211).

3.C.10. Belirtilmemiş T Hücreli Lenfoma

Genelde kür sağlanamayan kötü seyirli bir alt tiptir. Pürin analogları, CD 52 antikoru olan Alemtuzumab tedavide kullanılabilir (212, 213). Denilökin diftitoks, histon deasetilaz inhibitörü olan depsipectit gibi yeni tedavi yöntemleri araştırılmakta olup (214, 215), AKHN tedavisi ile kür sağlanma olasılığı vardır (216).

3.C.11. Prekürsör B Ve T Lenfoma

Prekürsör B ve T hücreli lenfoblastik lenfomalar, sitolojik olarak akut lenfoblastik lösemiye benzeyen, nodal hastalıkla prezente olan oldukça agresif lenfomalar olup %90 sıklıkla T hücre kökenlidir (92). Genç hastalarda sık görülür ve genellikle mediastinal ve meningeal tutulumla beraberdir. Lösemi gibi tedavi edilir ve OKHN kullanılabilir. Bir çalışmada; indüksiyon kemoterapisi sonrası 4 hastaya AKHN, 25 hastaya OKHN uygulanmış %69 dört yıllık hastaliksız sağ kalım elde edilmiştir (217).

4. Pozitron Emisyon Tomografisi

Pozitron emisyon tomografisinin (PET), diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak metabolik, fonksiyonel bilgi sağlama en önemli özelliğidir. İlk PET cihazı 1973 yılında A.B.D'de kullanılmıştır. Yapılan yenilikler ile günümüzün ileri PET cihazları geliştirilmiştir (218).

PET ile görüntüleme yapabilmek için pozitron yayılımı (emisyon) yapan radyoizotoplarla bağlanmış radyoaktif ilaçlar kullanılır. Pozitron yayılımı yapan radyoaktif maddeler doğada bulunmaz ve siklotron isimli cihazlar ile elde edilir. Radyoaktif bozulmanın bir türü olan pozitron emisyonu; atom çekirdeğinde bulunan protonun nötrona ve pozitron olarak adlandırılan

pozitif yüklü elektrona dönüşmesi sonrasında oluşan bu pozitronun çekirdekten salınarak çevredeki bir elektrona çarpması ile gerçekleşen yok etme olayı sonucunda birbirlerine 180 derece aksi yönde hareket eden iki adet fotonun oluşmasıdır. PET cihazı oluşmuş olan bu fotonları algılayarak görüntü haline dönüştürür. Anatomik yapıdaki değişiklikleri bize yansıtan bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve ultrasonografi gibi radyolojik yöntemler, onkolojik olgularda her zaman yeterli olmamaktadırlar. Lezyondaki biyokimyasal değişiklikleri saptayarak dokunun tanımlanmasına yardımcı olacak fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Nükleer tıpta kullanılan fonksiyonel yöntemler anatomik ayrıntıları net tanımlayamamakla beraber malignitenin tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalıdırlar.

Pozitron yayıcı radyofarmasötikler, tümör metabolizmasındaki endojen moleküllerden birçoğu ile işaretlenip görüntüleme ajanı olarak kullanabilmektedirler. Tümör görüntülemesinde kullanılan pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden tümördeki glukoz metabolizmasını görüntülememizi sağlayan Flor-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) diğer pozitron yayıcılar ile karşılaştırıldığında dağıtım ve kullanımda daha pratik olan yarılanma ömrü nedeniyle rutin çalışmalarda en sık kullanılan radyofarmasötiktir. Tümör hücrelerinde olan artmış glukoz metabolizması FDG-18'in tümör görüntülemesinde kullanılmasının temelini oluşturmaktadır. Tümör hücrelerindeki artmış oranda glikolize bağlı özellikle GLUT1 gibi glukoz transport proteinleri ve intrasellüler heksokinaz enzim düzeyleri artar. FDG-18, hücre içine girdikten sonra heksokinaz enzimi ile fosforile edilerek FDG-18-6 fosfat formuna dönüştürülür. Oluşan FDG-18-6 fosfat molekülü, glukoz-6-izomeraz enzimi için uygun bir substrat olmadığından dolayı glikolizin diğer reaksiyonlarına girememesi ve FDG-18'e dönüşerek hücreden çıkmasını sağlayacak olan glukoz-6-fosfataz enziminin karaciğer dışındaki dokularda az miktarda bulunması nedeni ile glikoliz hızına bağlı olarak hücrelerde birikir. Bu olaya ayrıca metabolik tuzakta denmektedir. Böylelikle FDG-18-fosfat kalp, beyin ve tümör hücreleri gibi aktif glikoliz gösteren dokularda artar. Bu olaya "metabolik kapan" da denmektedir (219).

PET cihazının bilgisayarlı tomografi ile birleştirilmesi ile geliştirilen FDG-PET/BT sayesinde lezyonun anatomik ve metabolik detayları tek görüntüde birleştirilmiştir. Bu sayede kolon, üreter gibi fizyolojik birikim yerleri daha iyi belirlenerek yanlış pozitifliklerin ayırt edilmesi kolaylaşmıştır (220).

Tutulumun aktivitesinin kısmi nicel (semi kantitatif) değerlendirmesi enjekte edilen doza ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilerek sayısal bir indeks ile elde edilir. Bu sayısal değer SUD (standart tutulum değeri) veya SUV (standart uptake value) olarak adlandırılır. Bu değer, uygulanan radyonüklid dozunun (mCi) hastanın ağırlığı (gram) bölünmesi ile elde edilip mCi/gram olarak birimlendirilir. SUV değeri, tutulum alanındaki piksellerin matematiksel hesabı ile minimum, maksimum ve ortalama olarak hesaplanabilir (221).

5. Lenfomalarda FDG-PET ve FDG-PET/BT Kullanımı

Bilgisayarlı tomografi incelemesinin; benign ile malign ayırımı yapamaması, küçük lenf nodları saptamaktaki yetersizliği, mikroskopik hastalığı gösterememesi yetersiz kaldığı noktalardır. On milimetreden küçük lenf nodları genelde benign özellikte olmalarına rağmen malign hücreleri içerebilmektedir. Genel kanı; torakal ve abdominal bölgede 10 mm'den büyük, boyun, aksilla, inguinal bölgede ise 15 mm'den büyük lenf nodlarının anormal kabul edilmesidir. Fonksiyonel görüntüleme olarak, geçmişte kullanılan galyum-67 sintigrafisinin yerini günümüzde F₁₈-fluorodeoksiglukozun kullanıldığı pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) almıştır (222).

Evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme, takip, prognozu belirleme ile ilgili FDG-PET kullanımına ilişkin birçok çalışma mevcuttur. Bilgisayarlı tomografi (BT) gibi konvansiyonel yöntemlerle net değerlendirilemeyen nodal ve ektranodal lezyonlar sıklıkla FDG-PET ile saptanmaktadır (223). 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 (224).

5.1.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, DBHHL'de %100, foliküler lenfomada %98, Hodgkin lenfomada %98, mantle lenfomada %100, anaplastik lenfomada %100 oranlarında FDG-PET incelemesi ile tutulum saptanmıştır (225). Bazı lenfoma tiplerinde FDG tutulumu tablo-14'de gösterilmiştir.

Tablo-14: Bazı Lenfoma Tiplerinde FDG Tutulumu

Alt Tip	Tutulum Düzeyi
DBHHL	Orta-Yüksek
Foliküler lenfoma	Düşük-Orta
Mantle hücreli lenfoma	Düşük-Orta-Yüksek
T hücreli lenfoma	Düşük-Orta-Yüksek
Marjinal zon lenfoma	Düşük-Orta-Yüksek
Küçük lenfositik lenfoma	Düşük-Orta
Klasik Hodgkin lenfoma	Yüksek
NLP Hodgkin lenfoma	Orta

FDG-PET incelemesinde, tutulumun değerlendirilmesinde kullanılan SUV (standardized uptake value) için belirgin bir sınır değer olmamakla beraber mediastinal kan havuzu veya karaciğer ile dalak tutulumundan düşük veya eşit tutulumun olması genellikle negatif sonuç olarak yorumlanmaktadır. Lenfomalarda SUV tutulumu hücre proliferasyon oranı ile uyumludur (226). Lapela ve ark.'nın (227) 22 Hodgkin dışı lenfoma hastası ile yaptıkları bir çalışmada SUV aralıkları; tüm hastalarda 3,5 ile 31 (ortanca 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.(228) tarafından yapılan farklı alt tiplerin FDG-PET tutulumunun lezyon bazındaki metabolik aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise ortanca SUV_{max} değerleri; nodüler lenfosit predominant lenfomada (n: 12) 8,3 g/ml, nodüler sklerozan lenfomada (n: 147) 11,2 g/ml, mikst sellüler lenfomada (n: 36) 14,6 g/ml, sınıflandırılmayan klasik lenfomada (n: 13) 13,1 g/ml saptanmıştır.

5.2. Evrelemede FDG-PET ve FDG-PET/BT

Uzun yıllardır BT incelemeleri evrelemede kullanılmakta olup teknolojik gelişmeler ve kontrast kullanımı ile cihazların etkinliği artmıştır (229).

FDG-PET ile BT kombinasyonu ile ilgili Allen ve ark.'nın (230) yaptığı 73 hastalık bir çalışmada ilk evreleme veya yeniden evrelemede FDG-PET/BT'nin FDG-PET'e göre üstünlüğünü göstermiştir. Hem FDG-PET/BT hem de kontrastlı BT'nin beraber kullanımı net olmamakla beraber sadece FDG-PET/BT'nin yeterli olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (231, 232). 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 DBBHL veya HL'de daha çok evre I ve II hastalarda olmak üzere ortalama %20'den az oranda evre yükselmesi, %10'dan az oranda evre düşmesi, %15'den az oranda tedavi değişikliği olabileceği ifade edilmiştir. Partridge ve ark.(233), 44 Hodgkin lenfoma hastasında FDG-PET/BT ile %40 hastada evrenin yükseldiğini ve %25 hastada tedavinin değiştiğini göstermiştir.

Intergruppo Italiano Linfomi tarafından yapılan 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 (234).

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 (235). Bu sebeple, kemik iliği biyopsisi evrelemede standart bir uygulama olarak kullanılmaya devam etmektedir.

Klinik çalışmalar çerçevesinde, lenfomalarda FDG-PET kullanımı ile ilgili önerilerin birleştirildiği 2007 yılında yapılan uluslararası harmonizasyon projesinde (IHP, International Harmonization Project); DBBHL ve HL gibi FDG tutulumu yapan tedavi edilebilir lenfomalarda, tedavi öncesi FDG-PET veya FDG-PET/BT incelemesi kuvvetle önerilmektedir (236).

5.3. Ara Değerlendirmede FDG-PET ve FDG-PET/BT

Yeni ve daha agresif tedavilere rağmen, nüks etmiş agresif lenfomanın tedavisindeki zorluklar devam etmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak, kötü prognostik özelliğe sahip hastaların ilk sıra tedavide 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.

5.3.a. Hodgkin Dışı Lenfomanın Ara Değerlendirmesinde FDG-PET ve FDG-PET/BT

Mikhaeel ve ark.'nın (237) 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 (223), 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 (223). 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 (238). Ayrıca, FDG-PET'de tedavi öncesi ve ara değerlendirme SUV_{max} farkının DBBHL'in prognozunda önemli olduğu ifade edilmiştir (239).

5.3.b. Hodgkin Lenfomanın Ara Değerlendirmesinde FDG-PET ve FDG-PET/BT

Hodgkin lenfomada ara değerlendirme FDG-PET incelemesinin Zinzani ve ark.(240) tarafından değerlendirildiği bir çalışmada; 304 hastaya tanıda, 2 kür ABVD sonrasında ve tedavi sonunda FDG-PET incelemesi yapılmış. Ara değerlendirmede pozitiflik saptanan 53 hastanın 13'ünde (%24,5), negatif ara değerlendirmeye sahip 251 hastanın 231'inde (%92) devam eden remisyon görülmüş ve iki grup arasında ortanca 31 aylık takipte 9 yıllık progresyonsuz (%27,3 ve %91,7, p= 0.00) ve toplam sağ kalım (%62,5 ve %98,2 p: 0.00) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastalar evrelerine göre ayrıldığında ise ara değerlendirme FDG-PET pozitifliği olan 19 erken evre hastanın 4'ünde (%21) ve 34 ileri evre hastanın 9'unda (%26,4) devam eden remisyon görülmüşken, ara değerlendirmede FDG-PET negatifliği saptanan erken evre 128 hastanın 122'sinde (%97,6), ileri evre 123 hastanın ise 109'unda (%88,6) devam eden remisyon görülmüştür (240). İleri evre Hodgkin hastalığında ara değerlendirme FDG-PET ile ilgili Gallamini ve ark.'nın (241) 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 0,81 (95% CI: 0,72–0,89) ve özgüllüğü 0,97 (95% CI: 0,94–0,99) saptanmıştır. Barnes ve ark.(242) tarafından yapılan bir çalışmada; ABVD tedavisi alan 96 erken evre bulky lezyonu olmayan iyi prognostik özelliklere sahip klasik Hodgkin hastasında ara değerlendirme ve tedavi sonu FDG-PET'in önemi araştırılmıştır. Ara değerlendirme FDG-PET; 4 yıllık progresyonsuz sağ kalımı [%87, %91 (p= 0,57)] ve toplam sağ kalımı [%87, %100 (p= 0,09)] belirlemede anlamsız saptanırken tedavi sonu PET sağ kalım oranlarında anlamlı farklılık yaratmıştır [Hastaliksız sağ kalım %54, %94 (p< 0,0001), toplam sağ kalım (%84, %100) (p< 0,0001)]. Yine Hodgkin lenfomada, Hutchings ve ark.'nın (243) 77 hastalık çalışmasında, 2 yıllık hastaliksız sağ kalım ara değerlendirme 2 siklus KT sonrası 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 (244), 108 kötü prognostik özellikteki ileri evre Hodgkin lenfoma hastası ile yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

5.3.c. Ara Değerlendirmede Zamanlama

Klinik pratikte, genellikle tedavi sonunda değerlendirme amaçlı görüntüleme yapılmaktadır. Ara değerlendirmede FDG-PET'in en az tedavi sonu FDG-PET kadar önemli olduğu birçok yazar tarafından ifade edilmekte ve ara değerlendirmede görüntüleme ile prognoz ve riske göre tedavi yöntemleri hakkında birçok çalışma mevcuttur. 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 belirlemede etkin olduğu gösterilmiştir (245). Benzer şekilde, Römer ve ark.'da (246) HDL hastalarında 2 siklus tedavi sonrası FDG-PET incelemesinin hastalığın yanıt ve takibi için daha uygun olduğunu ifade etmişlerdir. Kostakoğlu ve ark.'nın (247) çalışmasında ise 1 siklus tedavi sonrasında FDG-PET ile değerlendirmenin pozitif prognostik değeri %87 saptanmıştır. Ancak, hasta sayısının azlığı nedeni ile bu çalışma yeterli kanıtı ulaşmamıştır. Bütün bu verilere rağmen, yapılan çalışmalardaki ara değerlendirmelerde FDG-PET pozitifliği saptanan ancak tedavi sonunda uzun süreli tam yanıt ile takip edilen %10-%30 hasta grubunun tanımlanamaması çalışmaların değerini azaltmaktadır. Bu sebeple, ara değerlendirme ile bu 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-15'de gösterilmiştir.

Tablo-15: Ara Değerlendirmede FDG-PET ile İlgili Yapılan Çalışmalar

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)

5.4. 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 ile tümör boyutunun değerlendirilmesi ile yapılmaktadır.

1999 yılında klinisyenler, radyologlar ve patoloğlardan oluşan bir grup araştırmacı tarafından, lenfomada BT ile yanıt değerlendirilmesi ile ilgili IWC (International Workshop Criteria) veya Cheson kriterleri adını taşıyan ve birçok araştırma için yol gösterici olan bir kılavuz yayınlanmıştır (133). 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-57).

İlk basamak tedavi sonrasında kitlelerin devam etmesi lenfomada tedavi yanıtının değerlendirilmesinde sık görülen bir problemdir. Özellikle

bulky hastalığı olanlarda olmak üzere tedavi sonrasında nekrotik ve fibrotik dokuların varlığı rezidü kitleleri değerlendirmede bilgisayarlı tomografiyi yetersiz kılmaktadır. Bu noktada, MR kullanımı morfolojiyi daha iyi göstermekle beraber ek katkı sağlamamaktadır (255). Bu nedenle FDG-PET kullanımı, son yıllarda malign hastalıklarda kullanılan ümit verici bir fonksiyonel görüntülemedir (256). Juweid ve ark.(257) tarafından 54 agresif HDL 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'ye 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) yapılmıştır. Bu proje sonunda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde FDG-PET ve FDG-PET/BT ile IWC kriterleri ile kombine edilerek yeni bir kılavuz çıkarılmıştır (236). Bu yeni kılavuzdaki kriterlerde, rezidü hastalık BT cevabından bağımsız olarak FDG-PET ile değerlendirilmiştir. BT'deki ölçümlere göre rezidü tutulum görülen hastalar; kısmi yanıt, stabil hastalık ve ilerleyici hastalık olarak sınıflandırılmıştır (Tablo-57) .

Birinci basamak tedaviye yanıtta FDG-PET incelemesi ile nüks ve prognoz arasında yakın bir ilişki vardır. Juweid ve ark.'nın (257) yayınladığı bir çalışmada, agresif HDL 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 hastaliksız sağ kalım rezidü olan ve olmayan grupta sırası ile %33 ile %89 saptanmıştır. Sonuç olarak, devam eden tutulumda HDL'de ek tedavi seçeneklerinin düşünülmesi önerilmiştir.

Jerusalem ve ark.'nın (258) toplam 174 HL ve 183 HDL hastasını içeren 8 çalışmayı değerlendirdikleri bir meta analizde tedavi yanıtını değerlendirmede ve prognozu belirlemede FDG-PET'in hassasiyeti %79 (%43-%100), özgüllüğü %94 (%77-%100), olumsuz öngörü oranı %82 (%56-%100), olumsuz öngörü oranı %93 (%83-%100) saptanmıştır. Benzer şekilde, Spaepen (259) ve Mikhaeel (260) tarafından yapılan çalışmaların ikisinde de HDL tanılı hastalarda olumlu öngörü oranı %100 iken olumsuz öngörü oranları sırası ile %84 ve %82 saptanmıştır. Zijlstra ve ark.'nın (261) 15 çalışmadaki 705 lenfoma (247 HL, 458 HDL) hastasını değerlendirdikleri bir analizde, ilk basamak tedavi sonrası FDG-PET'in hassasiyeti ve özgüllüğü sırası ile Hodgkin lenfomada %84 ve %90, Hodgkin dışı lenfomada %72 ve %100 bulunmuştur. Hodgkin lenfomada tedavi sonunda PET'in öngörü yeteneği ile ilgili çalışmalar tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: Hodgkin Lenfomada Tedavi Sonunda PET'in Öngörü Yeteneği ile İlgili Çalışmalar

Araştırmacı	Yıl	Hasta sayısı	Duyarlılık %	Özgüllük %	Doğruluk %	Olumlu öngörü %	Olumsuz öngörü %	Ortanca takip (ay)
Nauman ve ark. (262)	2001	43	100	93	93	25	100	35
Hueltenschmidt ve ark. (263)	2001	47	95	89	91	86	96	20
Spaepen ve ark. (264)	2001	60	50	100	92	100	91	32
Dittmann ve ark. (265)	2001	24	88	94	92	88	94	>6
Weihrauch ve ark. (266)	2001	28	67	80	76	60	84	28
De Wit ve ark. (5)	2001	37	91	69	74	46	96	26
Lavelly ve ark. (267)	2003	20					81	36
Guay ve ark. (268)	2003	48	79	97	92	92	92	16
Jerusalem ve ark. (269)	2003	36	100	81	83	100	94	>36
Friedberg ve ark. (270)	2004	32	80	85	84	50	96	24
Panizo ve ark. (271)	2004	29	100	85	90	75	100	28
Rigacci ve ark. (272)	2005	28	100	83	86	50	100	45

5.5. 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 IHP tarafından referans sınır değer kabul edilen mediastinal kan havuzu aktivitesini aşar. Ancak 2 santimden küçük rezidü kitlelerde FDG-PET cihazlarının düşük çözünürlüğü sebebiyle tutulum azalmış saptanabilmektedir. Mediastende 2 santimden küçük artmış 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 sınırınının, tüberküloz gibi granülamatöz hastalıkların endemik olduğu ülkelerde düşük duyarlılığa sahip olduğu ifade edilmiştir (273).

Yavaş seyirli lenfomalarda özellikle agresif hastalığa dönüşümün değerlendirilmesinde FDG-PET incelemesi faydalı olabilmektedir. Schoder ve ark.'nın (274) 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 değerlendirilmesi önerilmiştir. Aynı ekibin bir diğer çalışmada yavaş seyirli lenfomadan agresif lenfomaya dönüşümünde sıklıkla SUV değerinin 10 ve üzerine olduğu gösterilmiştir (275). Başka bir çalışmada ise, biyopsi ile agresif dönüşümün saptandığı 38 hastada SUV değerleri ≥ 17 saptanmıştır (276).

5.6. 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 (277).

Klinik davranış, histopatoloji, tedavi ve prognostik özellikleri nedeni ile heterojen bir hastalık grubu olan Hodgkin dışı lenfomada tedavi başarısındaki artışlara rağmen; agresif Hodgkin dışı lenfomalarda yaklaşık %50 oranında nüks görülmektedir (278).

Birinci remisyondaki 192 Hodgkin hastasının FDG-PET ile takip edildiği bir geriye dönük analizde, %7,8 oranda biyopsi ve takip görüntülemelerle yanlış pozitiflik saptanmıştır (279). Yine, Hodgkin lenfomada FDG-PET/BT'nin takipteki yerinin incelendiği 2011 yılında yapılan 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 yapılmış (ortalama hasta başına 1,9 FDG-PET/BT). Toplam olarak 21 gerçek pozitif ve 55 yanlış pozitif FDG-PET/BT görülmüştür. Görülen gerçek pozitifliklerin birinde mide adenokarsinom ve bir diğerinde T hücreli lenfoma gibi farklı malign hastalıklar saptanmıştır. 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 ortalama 34 ay (2-96 ay) içerisinde nüks saptanmış. Toplam 299 FDG-PET/BT incelemesinde rutin yapılan 211 FDG-PET incelemesinin gerçek pozitiflik oranı %5 ve olumlu ile olumsuz öngörü oranları %22 ile %100, duyarlılık %100, özgüllük %82 hesaplanmıştır (280).

İspanya'da yapılan bir çalışmada, tam remisyonda olan ve takipleri FDG-PET/BT ile yapılan lenfoma hastalarında asemptomatik nükslerin saptanmasında FDG-PET/BT'nin yeri araştırılmıştır. HL tanılı 59 ile indolen ve agresif HDL tanılı 47 olmak üzere toplam 106 hastadan 199 incelemenin değerlendirildiği bu çalışmada; nüks ile uyumlu metabolik tutulum saptandığı 27 FDG-PET/BT incelemesinin 14'ünde (10 hasta) yanlış pozitiflik, 13'ünde (8 hasta) biyopsi ile gerçek pozitiflik ve nüks lezyonların genelde diyafram altında olduğu görülmüş. Duyarlılık %100, özgüllük %92, olumlu öngörü oranı %48, olumsuz öngörü oranı %100, tanısal doğruluk %93 saptanmıştır (281).

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 (282). NCCN kılavuzunun tersine ESMO (The European Society of Medical Oncology) kılavuzunda rezidü hastalığın değerlendirilmesi dışında rutin görüntüleme önerilmemektedir. Sadece tedavinin sonunda mümkünse yanıtı değerlendirme FDG-PET önerilmektedir (283). IWG (The International Working Group) grubu ise ESMO ile benzer şekilde takipte rutin görüntüleme yapılmasını önermemektedir (236).

5.7. FDG-PET ve FDG-PET/BT Görüntülemesinin Yetersiz Yönleri

FDG-PET görüntülemesinin yüksek özgüllüğü ve duyarlılığına rağmen yanlış pozitif ve negatifliği dışlamak için klinik özellikler, diğer görüntüleme uygulamaları ve/veya biyopsi ile FDG-PET'in desteklenmesi gerekmektedir.

Yanlış pozitiflikler kas dokusu, kahverengi yağ, intestinal sistem ve üriner atılım ile ilişkilendirilebilir. Enflamasyon, enfeksiyon, nekroz gibi glikolizin arttığı durumlarda, malign veya tiroit nodülleri gibi benign tümörlerde, granülamatöz hastalıklarda yanlış pozitif FDG tutulumları görülebilir (284). Fizyolojik olarak genç hastalarda timus dokusuna bağlı anterior mediastende görülen kelebek şeklinde tutulum görülebilir. Fizyolojik aktiviteleri nedeni ile santral sinir sistemi, testis ve mide tutulumu olan lenfomalar FDG-PET ile genelde zor görüntülenmektedir (285). İyi yanıtı bir hastada daha önce tutulum olmayan bir alanda yeni bir tutulumun görülmesi nadiren lenfomaya bağlıdır. Özellikle T-hücreli kütanöz lenfoma ve marjinal zon lenfoma gibi bazı lenfoma alt tiplerinde FDG tutulumu değişkenlikler gösterebilir (286, 287). Bu gibi durumlarda tedavi öncesi FDG-PET veya daha sonraki takip görüntülemeleri ile değerlendirme önemlidir. Reske ve

Spaepen tarafından tedavi öncesinde FDG-PET kullanımının tedavi sonrasında görülebilecek yanlış pozitiflikleri azalttığını belirtilmiştir (288, 289).

Uygulanan tedaviler FDG-PET incelemelerini etkileyebilmektedir. Tedavi sonrası FDG-PET’de kemoterapi veya radyoterapi ilişkili tipik olarak diffüz ve ılımlı bir şekilde tutulum görülebilir. Bu sebeple kemoterapi ile ritüksimab gibi immünoterapiden 3 hafta sonra ve radyoterapiden 8-12 hafta sonra FDG-PET ile görüntüleme önerilmektedir (290). Ayrıca, miyeloid büyüme faktörleri kemik iliğinde yanlış pozitifliklere neden olabilir (291). Diğer bir yönden ise tedavi sonrası hiç tutulum olmayan FDG-PET yüksek hassasiyete sahip olmasına rağmen minimal rezidüel hastalığı tam olarak ekarte edemez ve bazı hastalarda nüks görülebilir. FDG-PET’de lenfomayı taklit eden hastalıklar tablo-17’de gösterilmiştir.

Tablo-17: FDG-PET’de Lenfomayı Taklit Eden Hastalıklar

<ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyonlar• HIV• Enfeksiyöz mononükleozis• Mikobakteriyel enfeksiyonlar• Kedi tırmığı hastalığı• Toksoplazmozis	<ul style="list-style-type: none">• Enflamasyon• Granülamatöz hastalıklar• Otoimmün hastalıklar• Diğer bağ dokusu hastalıkları• Sistemik lupus eritematozus• Romatoid artrit• Sjögren sendromu• İlaç reaksiyonları	<ul style="list-style-type: none">• Benign lenfoproliferatif hastalıklar• Kikuchi-Fujimoto hastalığı• Rosai-Dorfman hastalığı• Castleman hastalığı
---	---	---

5.8 Otolog Kök Hücre Naklinde FDG-PET ve FDG-PET/BT

Yüksek kemoterapi ile otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrasında nüks veya dirençli lenfomada daha iyi yanıtlar alınmaya başlanmıştır (292). 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 olabilir (293, 294).

Çeşitli çalışmalarda, OKHN öncesi FDG-PET pozitifliğinin %86-%100 oranında erken nüksü ön gördüğü ifade edilmiştir (295). Schot ve ark.’nın (296) 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 grupun daha iyi progresyonsuz sağ kalıma sahip olduğu gösterilmiştir (2 yıllık, %71 ve %58).

Çalışmamızda, lenfomaların tanısı, tedavisi ve takibinde özellikle FDG-PET/BT olmak üzere görüntülemenin yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalına Ocak 2004-Mayıs 2012 tarihleri arasında lenfoma tanısı ile başvuran ve takibi yapılan hastalar kabul edildi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 13 Mart 2012 tarih ve 2012-6/9 onay numarası ile onay alındı. Verilerin elde edilmesi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi arşivindeki hasta adına kayıtlı dosyalar kullanıldı. Takipten çıkmış olan hastalar takipleri süresince çalışmaya kabul edildi.

Hastaların dosyalarında irdelenen konular;

- Tanı aldığı ve/veya nüks olduğu dönemlerdeki demografik bilgileri
- Hastaların değerlendirilen süreçleri
- Tanı ve/veya nüks tarihi, tanı ve/veya nüks olduğu dönemdeki semptomları, komorbiditeleri
- Tanı ve/veya nüks sırasındaki patolojik tanıları
- Tanı ve/veya nüks anındaki fizik bakı özellikleri
- Tanı ve/veya nüks anındaki laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri
- Tanı ve/veya nüks sırasındaki evreleri, prognostik skorlamaları
- Tanı ve/veya nüks sürecindeki verilen tedaviler ve tedavi komplikasyonları
- Tanı ve/veya nüks tedavisi sonrasındaki laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri
- Tanı ve/veya nüks tedavisi sonrasındaki yanıt değerlendirilmeleri
- Değerlendirilen süreçteki klinik izlemleri
- Değerlendirilen hastalardaki son durumları
- Hastaların takip süreleri, toplam ve hastalısız sağ kalım süreleri
- Tedavi sonu, takip veya tanı amaçlı çekilen FDG-PET/BT ve bu sonuca göre yapılan biyopsi sonuçları

Çalışmaya kabul edilme ölçütleri;

- Hodgkin lenfoma veya yüksek dereceli Hodgkin dışı lenfoma (Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, burkit lenfoma) tanısı almış hastalar
- Tanı ve/veya nüks yaşı 18 ve üzerinde olan hastalar
- Tedavi sonu FDG-PET veya FDG-PET/BT çekilen hastalar
- Takip ve tedavi amaçlı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği veya kliniğine başvuran hastalar

Çalışmaya kabul edilmeme ölçütleri;

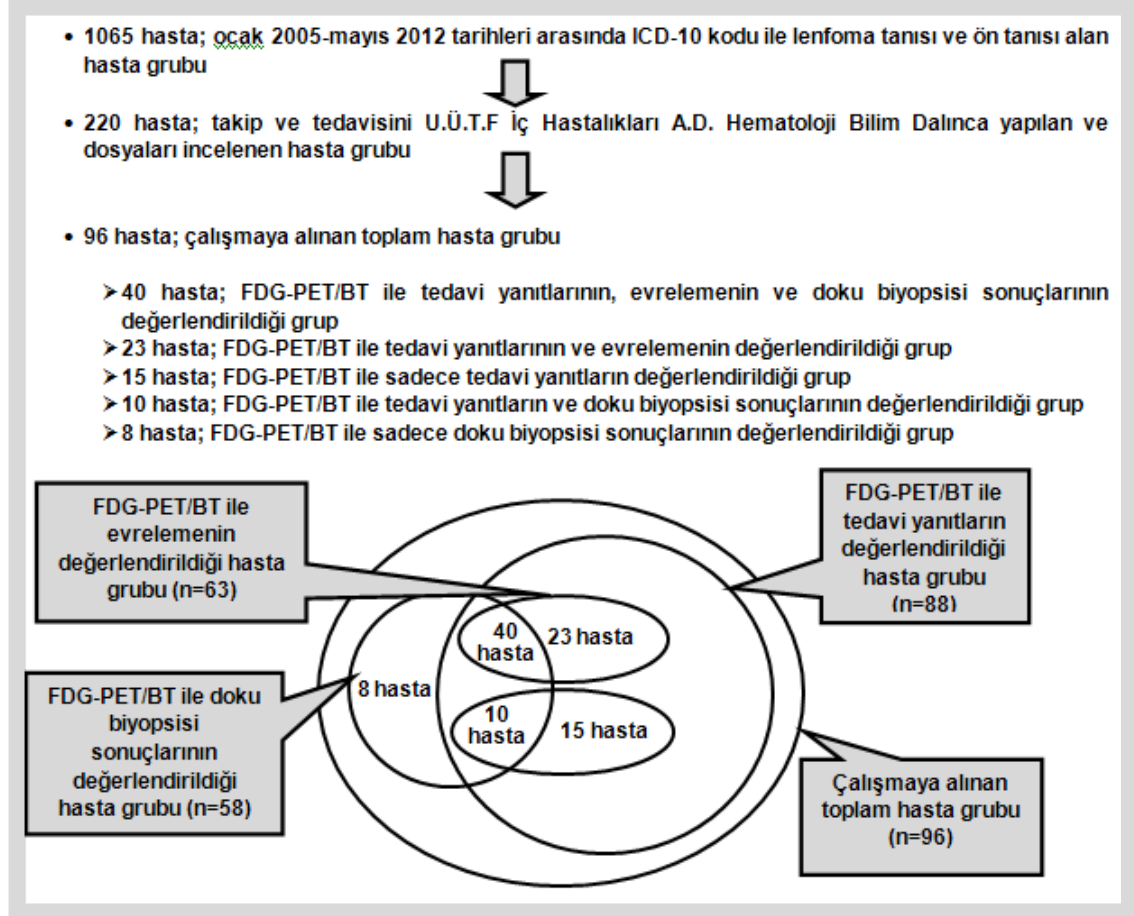
- Düşük dereceli Hodgkin dışı lenfoma tanısı olan hastalar
- Tanı ve/veya nüks yaşı 18'in altında olan hastalar
- Tanı ve/veya nüks hastalarda, tanı anında ve/veya tedavi sonunda FDG-PET veya FDG-PET/BT'si olmayan hastalar

1. Hastaların Değerlendirilmesi

1.1. Hasta seçimi ve demografik bilgiler

Hastalar, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi tıbbi arşiv sisteminde ICD-10 kodları kullanılarak tarandı. Ocak 2005-Mayıs 2012 tarihleri (8 yıl 5 ay) arasında ICD-10 kodu ile lenfoma tanısı ve ön tanısı alan 1065 hasta mevcuttu. Bu hastalardan değerlendirilen süreçlerindeki takip ve tedavisi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nca yapılan 220 hastanın dosyası değerlendirildi. Çalışmaya; kabul edilme ölçütlerine uygun, verileri yeterli olan 96 agresif Hodgkin dışı ve Hodgkin lenfoma tanılı hasta kabul edildi. Hastaların cinsiyet, tanı ve/veya nüks yaşı kaydedildi. Hastaların 88'inde evreleme ve tedavi yanıtını değerlendirmede BT ve FDG-PET/BT'nin yeri irdelenirken, 58 hastada FDG-

PET/BT'deki 78 tutulum alanı ve bu alandan alınan biyopsiler değerlendirildi. Hastaların değerlendirme gruplarının dağılımı şekil-6'da özetlenmiştir.



Şekil-6: Değerlendirme Gruplarının Dağılımı

1.2. Hastaların değerlendirilen süreçleri

Çalışmaya kabul edilme ölçütlerine uygun olarak seçilen hastalardan evreleme ve yanıt değerlendirmede FDG-PET/BT sonuçları değerlendirilen 88 hastanın 76'sında tanı süreçleri diğer 12 hastada ise nüks süreçleri çalışmaya alındı.

1.3. Tanı ve/veya nüks tarihi, tanı ve/veya nüks olduğu dönemdeki semptomları, komorbiditeleri

Hastaların tanı tarihleri ve tanı anındaki semptomları, nüks olmuş olgularda nüks tarihleri ve nüks anındaki semptomları değerlendirildi. Nüks öyküsü varlığında; nüks sayısı ve erken-geç nüks varlığı kayıt edildi.

Remisyon sonrası ilk yıl içinde hastalığı tekrarlayan olgular erken nüks, ilk yıl sonrasında hastalığı tekrarlayan olgular geç nüks, tedaviye yanıtız olan olgular dirençli kabul edildi. Başka nedenlere bağlanamayan 38 derece ve üzerinde olan ateş, hastayı rahatsız edecek düzeyde (çamaşır değiştirecek düzeyde) gece terlemesi, son 6 ayda en az %10 kilo kaybı gibi B semptomlarının varlığı kayıt edildi. Eşlik eden hastalıkları ve tanı öncesi veya sonrası başka malignite tanısı alıp almadıkları değerlendirildi.

1.4. Tanı ve/veya nüks sırasındaki patolojik tanıları

Hastaların patolojik tanıları tıbbi arşiv sisteminde hasta adına kayıtlı dosyalardan elde edildi. Hodgkin lenfomalar DSÖ sınıflamasına göre klasik Hodgkin lenfoma (nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten fakir, lenfositten zengin, tanımlanamayan klasik tip) ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma olarak çalışmaya kabul edildi. Hodgkin dışı lenfomalı olgular DSÖ sınıflamasına göre ayrıldıktan sonra içlerinden B hücreli lenfomalar seçildi. Seçilen B hücreli lenfomalardan agresif özellikli olan diffüz büyük B hücreli, burkit, mantle ve patolojik özelliklere göre sınıflandırılmayan agresif seyirli B hücreli Hodgkin dışı lenfomalar çalışmaya kabul edildi. Histokimyasal boyamalar dikkate alındı.

1.5. Tanı ve/veya nüks anındaki fizik bakı özellikleri

Hastaların başvuru anındaki fizik bakı bulguları; patolojik lenf nodu, organomegali, organ tutulumu ve bası bulguları açısından kayıt edildi. Hastaların performans durumları ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sınıflamasına göre değerlendirildi (12). Performans durumlarına göre 0, 1, 2, 3, 4 olarak gruplandırıldı. (Tablo:-13)

1.6. Tanı ve/veya nüks anındaki laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri

Hastaların tanı anındaki kan sayımı, karaciğer enzimleri, renal fonksiyon testleri, LDH, total protein, albümin, beta-2 mikroglobulin, eritrosit sedimentasyon hızı gibi laboratuvar tetkikleri kayıt edildi. Evreleme amaçlı bilgisayarlı tomografileri ve FDG-PET/BT sonuçları tıbbi arşiv sisteminde hasta adına kayıtlı dosyalardan elde edildi.

1.7. Tanı ve/veya nüks sırasındaki evreleri, prognostik skorlamaları

Nüks anında çalışma ölçütlerini karşılayan ve nüks süreçleri değerlendirilen hastaların ilk tanı anındaki evreleri tıbbi arşiv sisteminden kayıt edildi. FDG-PET/BT ile evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirildiği 88 hastanın 63'ünün değerlendirme başında FDG-PET/BT ve kontrastlı boyun, toraks, abdominopelvik BT'leri ve kalan 25 hastanın değerlendirilen süreçlerinin başında sadece kontrastlı boyun, toraks ve abdominopelvik BT'leri mevcuttu. Yapılan kontrastlı BT ve FDG-PET/BT tetkikleri arasında en fazla 3 ay mevcut idi. Görüntülemelerdeki tutulum alanları nodal ve ektranodal olarak kayıt edildi. Hastaların 76'sında evreleme veya tanı amaçlı yapılan kemik iliği biyopsisi mevcuttu. Hastalarda evrelendirme Ann Arbor sınıflaması ve Costwold modifikasyonuna uygun olarak yapıldı (297). Evrelendirmeler FDG-PET/BT ve/veya BT görüntülemelerine göre ve kemik iliği biyopsisi ile klinik yorum doğrultusunda kabul edilen evre (klinik evre) olarak 3 grupta değerlendirildi.

Değerlendirilen süreçlerinin başında FDG-PET/BT'si olan hastaların belirtilen en yüksek SUV_{max} değerleri ve alınan biyopsi lokalizasyonunda veya dokusunda belirtilen SUV_{max} değerleri $\mu\text{Cu}/\text{gram}$ birimi kullanılarak kayıt edildi. Bulky lezyonun varlığı en büyük çapı 10 cm üzerinde kitle olarak kabul edildi.

Prognostik olarak önemli olması nedeni ile kabul edilen evrelemeye göre hastalar evre I-II ve evre III-IV olarak iki gruba ayrıldı. Hodgkin dışı lenfoma hastalarında prognostik skorlamalardan olan İPİ skoru hesaplandı ve hastalar 0-1 puan, 2-3 puan, 4-5 puan olarak gruplandırıldı.

1.8. Tanı ve/veya nüks sürecindeki verilen tedaviler ve tedavi komplikasyonları

Hastaların değerlendirilen süreçlerinde ve bu süreçlerin dışında verilen kemoterapi ve radyoterapileri dikkate alındı. Radyoterapi uygulama alanları ve cGy birimi kullanılarak radyoterapi dozları kayıt edildi. Çalışmaya kabul edilen hastaların tümü kemoterapi almıştı. Kemoterapiler; standart ve yüksek doz olarak 2 grupta incelendi. Hodgkin dışı lenfomalarda R-CHOP, R-

CNOP, R-CVP, CHOP ve CVP rejimleri ve Hodgkin lenfomalarında ABVD, EBVD rejimleri genelde tanı sürecinde verilmiş, standart tedavi olarak kabul edildi. RICE, ICE, DHAP, R-DHAP, BEAM veya siklofosamid ile OKHN, Hyper-CVAD, BEACOPP rejimleri ise yüksek doz tedavi olarak kabul edildi. Hastalarımız arasında allojenik kök hücre nakli yapılan hasta yoktu. Verilen tedaviler sırasında veya sonrasında görülen önemli kısa ve uzun dönem yan etkiler kayıt edildi.

1.9. Tanı ve/veya nüks tedavisi sonrasında laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri

Hastalarda kemoterapi sonrasında yanıtı değerlendirmek amacı ile LDH, beta-2 mikroglobulin, eritrosit sedimentasyon hızı gibi laboratuvar tetkikleri kayıt edildi. FDG-PET/BT ile evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirildiği 88 hastanın tümünde tedavi sonunda kontrastlı bilgisayarlı tomografileri ve FDG-PET/BT'leri mevcuttu. Yapılan kontrastlı BT ve FDG-PET/BT tetkikleri arasında en fazla 3 ay mevcut idi. Tanı anında kemik iliği biyopsisinde tutulum olan hastaların tedavi sonrası kontrol kemik iliği biyopsileri ve görüntüleme sonuçları tıbbi arşiv sisteminde hasta adına kayıtlı dosyalardan elde edildi.

1.10. Tanı ve/veya nüks tedavisi sonrasında yanıt değerlendirilmeleri

Tedavi sonunda tüm çalışmaya kabul edilen hastaların kontrastlı BT ve FDG-PET/BT incelemeleri tıbbi arşiv sisteminden elde edildi. Tedavi yanıtı değerlendirmek amaçlı kontrastlı BT ve FDG-PET/BT'lerin arasında en fazla 3 ay mevcut idi. FDG-PET/BT'de malign düşünülmeyen ve raporda SUV verilmeyen minimal tutulumlar $\leq 2,5$ $\mu\text{Ci}/\text{gram}$ olarak kabul edildi. Tedavi yanıtları; IWC ölçütleri (tablo-57), FDG-PET/BT'de görülen rezidü SUV tutulum değerleri ve FDG-PET/BT ve BT görüntülemelerine göre ve klinik yorum doğrultusunda kabul edilen yanıt olarak 3 grupta değerlendirildi.

1.11. Değerlendirilen süreçteki klinik izlem

Hastaların değerlendirilen süreçleri sonrasında takipleri kalıcı remisyon, erken nüks, geç nüks, yanıtsızlık olarak gruplandırıldı. Takiplerinde bir yıldan fazla lenfoma nüksü görülmemesi kalıcı remisyon olarak

tanımlandı. Hastalıkta tekrarlanmanın bir yıldan kısa bir sürede gerçekleşmesi erken nüks, bir yıldan sonra gerçekleşmesi geç nüks olarak tanımlandı. Tedavi sonrasında hastalıkta yeterli gerileme olmaması veya ilerleme olması yanıtızlık olarak kabul edildi.

1.12. Değerlendirilen hastalardaki son durum

Çalışmaya kabul edilen hastaların son durumları değerlendirilen süreçten bağımsız olarak kayıt edildi ve kalıcı remisyonun devamı, aktif hastalıkla takipli, takip dışı ve eksitus olarak gruplandırıldı. Eksitus olmayan ve Ocak 2010'dan son tarama tarihi olan Mayıs 2012 tarihine kadar klinik takibe gelmeyen hastalar takip dışı olarak tanımlandı. Kalıcı remisyonun devamı ise bir yıldan fazla sürede lenfoma nüksü görülmemesi olarak tanımlandı. Son durumlarında eksitus olan hastalar için ölüm nedenleri; hastalık ilişkili, tedavi ilişkili ve diğer nedenler olarak 3 grupta toplandı.

1.13. Hastaların takip ve sağ kalım süreleri

Hastaların sağ kalım süreleri; toplam sağ kalım, toplam hastalısız sağ kalım, değerlendirilen süreçteki genel sağ kalım ve değerlendirilen süreçteki olaysız sağ kalım olarak gruplandırıldı. Sağ kalım süreleri ay kullanılarak hesaplandı.

Hastalarda toplam sağ kalım; Değerlendirilen süreç ve nüksler gözetilmeden tanı anından ölüme veya son kontrole kadar geçen süre olarak tanımlandı. Toplam hastalısız sağ kalım; nüks öyküsünden bağımsız olarak tedavi sonrası remisyonla giren hastalarda, son tedavi tarihinden itibaren remisyon halinde olan son kontrole veya ölüme kadar geçen sürelerin toplamı olarak tanımlandı. Değerlendirilen süreçteki genel sağ kalım ise; hastaların çalışmaya alındıkları tarihten son kontrole veya herhangi bir sebepten ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Değerlendirilen süreçteki olaysız sağ kalım; hastaların çalışmaya alındıkları tarihten itibaren remisyon halinde olan son kontrole veya herhangi bir sebepten ölüme kadar geçen süre olarak kabul edildi.

1.14. FDG-PET/BT'deki SUV_{max} değerleri

Doku biyopsi ve tedavi yanıtı değerlendirilen hastaların rezidüel SUV_{max} değerleri fizyolojik olabilecek tutulumlar da dahil edilerek kaydedildi.

FDG-PET/BT'de malign düşünölmeyen ancak raporda SUV verilmeyen minimal tutulumlar $\leq 2,5$ $\mu\text{Ci}/\text{gram}$ olarak kabul edildi. Tedavi yanıtları değeriendirilen grupta olay (nüks veya yanıtsızlık) görölen ve biyopsi sonuçları değeriendirilen grupta malign biyopsi saptanan sonuçlar pozitif kabul edilerek duyarlılık, özgülük, olumlu ve olumsuz öngörü hesaplamaları yapıldı.

2. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel veriler SPSS 13,0, XLSTAT 2012 programları kullanılarak değeriendirildi. Değişkenler sayı, yüzde (%) olarak, sürekli ölçümler ortalama (\pm standart sapma), ortanca değeri (en az-en çok) olarak verildi. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veriler için iki grup karşılaştırmalarında t-testi ikiden fazla grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Normal dağılmayan veriler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson ki-kare testi, Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Veri sayısının yetersiz olduğu durumda iki grubun dağılımlarının karşılaştırmasında iki örneklem Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Ölçeklerin güvenilirlik analizi Cronbach Alpha katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. Sağ kalım analizleri, "Kaplan-Meier" yöntemi ile "Log-rank" testi kullanılarak tahmini süreler olarak hesaplandı. Sınır değeri SUV_{max} belirlemede "ROC analizi (receiver operator characteristic)" yapıldı. SUV tutulumu $\leq 2,5$ olan hastaların analizleri 2,5 olarak kabul edilerek yapıldı.

BULGULAR

1. FDG-PET/BT'nin Nicel (kantitatif) Olarak Değerlendirilmesi

FDG-PET/BT'in niceliksel olarak irdelenmesi, biyopsi sonuçları ve klinik takipler ışığında SUV_{max} değerleri kullanılarak patolojik ve klinik olarak değerlendirildi.

1.1. FDG-PET/BT'lerin Patolojik Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmada değerlendirilen 96 hastada toplam 346 FDG-PET/BT mevcuttu. Bu FDG-PET/BT'lerin içinde 282'si takip amaçlı çekilmişti. Çalışmadaki 96 hastanın içinden biyopsilerine ulaşılan 58 hasta saptandı. Bu 58 hastanın ise toplam 211 FDG-PET/BT'si ve 78 biyopsisi mevcuttu. Hastaların tümü değerlendirildiğinde, hasta başına takip amaçlı çekilen ortalama ve ortalamaya FDG-PET/BT sayısı 3 (1-9) ve 3,6 saptandı. Takip amaçlı olan FDG-PET/BT'lerin ortalama ve ortalamaya sayısının ise 2 (1-8) ve 2,9 olduğu görüldü. FDG-PET/BT sonucuna göre biyopsisi yapılan toplam 58 hastadaki 78 adet biyopsi sonucu değerlendirildiğinde; biyopsilerin 44'ü (%56,5) nodal, 34'ü (43,5) ise ekstra nodal biyopsi idi.

Tanı amaçlı olan biyopsiler dışlandığında, 32 hastaya takip sırasındaki FDG-PET/BT doğrultusunda 37 biyopsi (20 HDL, 17 HL ön tanıli biyopsi) yapılmıştı. Bu biyopsileri sonucunda toplam 21 yanlış pozitif, 16 gerçek pozitif ve gerçek negatif FDG-PET/BT görüntülemesi bulundu. Buna göre, tüm takip amaçlı çekilen FDG-PET/BT'lerin %5,7'sinin gerçek pozitif, %7,5'inin ise yanlış pozitif olduğu görüldü. Duyarlılık %100, özgünlük %92,1 doğruluk %93, olumlu öngörü oranı %43,2, olumsuz öngörü oranı ise %100 saptandı. Gerçek pozitif biyopsisi olan 2 hastada akciğer kanseri, 1 hastada renal hücreli karsinom gibi 3 hastada ikincil malignite saptandı.

Tanı veya takip amaçlı yapılan biyopsilerde lenfoma veya ikincil tümör saptanan ve gerçek pozitif kabul edilen nodal ve ekstranodal lezyonların FDG-PET/BT ve BT bulguları incelendiğinde BT'nin pozitif ancak FDG-PET/BT'nin negatif olduğu biyopsisi benign saptanan ekstra nodal ve

nodal iki lezyon mevcuttu. Kanıtlanmış gerçek negatif olan bu lezyonlar SUV_{max} hesaplarında pozitif olarak, BT boyutu hesaplarında ise negatif (BT'nin yanlış pozitifliği) olarak kabul edildi. FDG-PET'de tutulum olup biyopsisi yapılan ancak BT'de lezyonun saptanmadığı lezyonların BT'deki boyutu 0 mm kabul edildi. SUV_{max} değeri $\leq 2,5$ kabul edilen hastaların SUV değeri 2,5 olarak hesaplandı.

Benign patolojiye sahip olup yanlış pozitif kabul edilen lezyonlar içinde >12 gibi yüksek SUV değeri olan iki lezyon saptandı. Bu yanlış pozitif tutulum gösteren lezyonlardan biri biyopside benign hiperplazi saptanan 20 mm boyutunda aksiller lenf nodu, diğeri ise aspirasyon sitolojisinde benign hücreler görülen tiroit nodülü idi.

Yapılan biyopsilerin sonucunda gerçek pozitif kabul edilen FDG-PET/BT'lerdeki biyopsi alınan lezyonun SUV_{max} değerlerinin ve gerçek pozitif BT'lerdeki biyopsi alınan lezyon boyutlarının (milimetre cinsinden) tanımlayıcı analizleri tablo-18'da özetlenmiştir.

Tablo-18: Gerçek Pozitif Görüntülemelerin Tanımlatıcı Analizleri

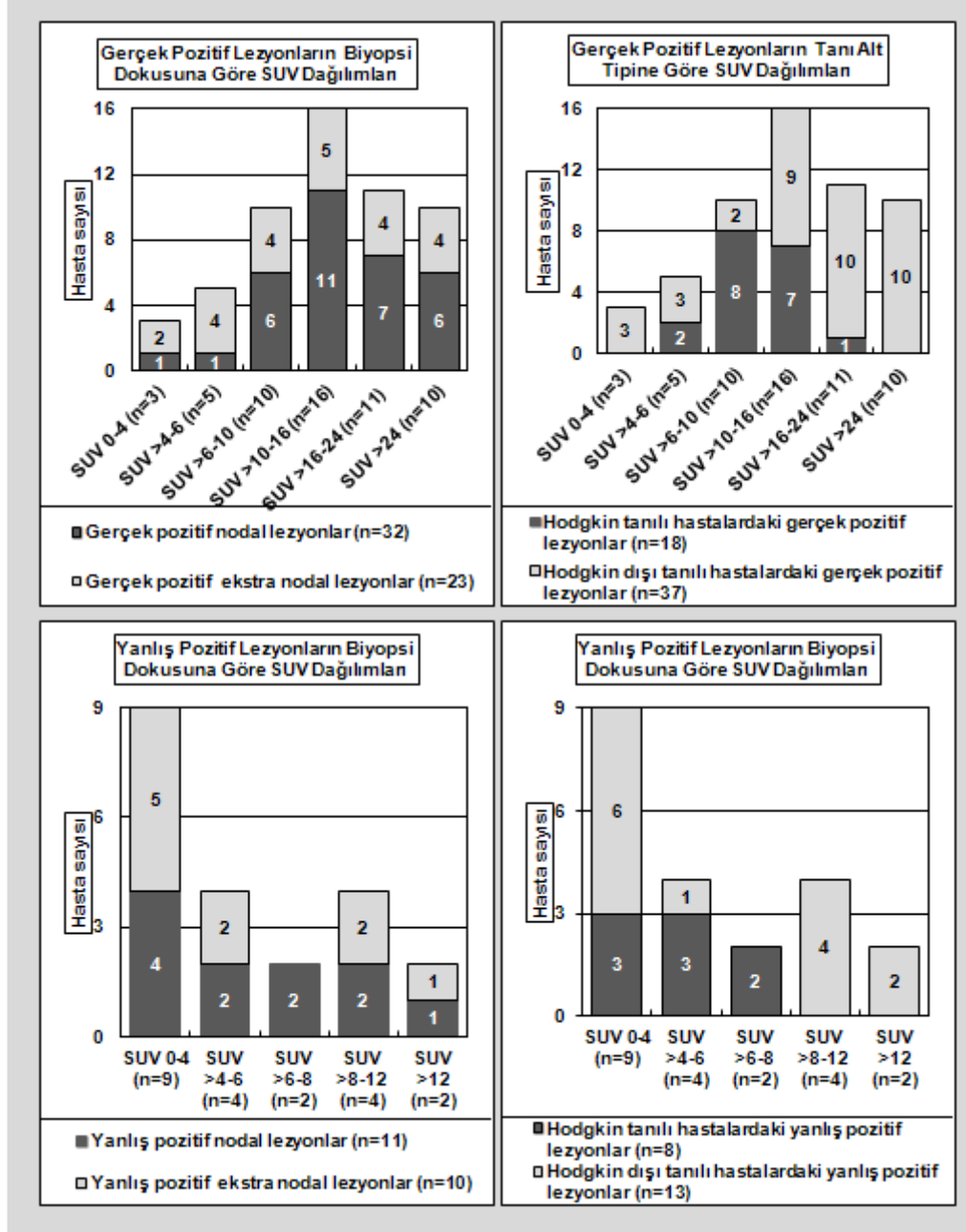
Gerçek Pozitif Görüntülemelerin Tanımlatıcı Analizleri	Biyopsi yeri	Tanı	Biyopsi sayısı (n)	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	En az	En çok	
Gerçek pozitif FDG-PET/BT'lerdeki SUVmax değerlerinin tanımlayıcı verileri	Tanı ve takip amaçlı gerçek pozitif FDG-PET/BT'lerdeki biyopsi SUVmax	Nodal Biyopsiler	Hodgkin	13	11,2	4,2	11,3	4,9	17,4
			Hodgkin dışı	20	19,6	11	17,6	0	40,6
			Tüm nodal biyopsiler	33	16,3	9,7	14,9	0	40,6
		Ekstra nodal biyopsiler	Hodgkin	6	6,6	3,8	7,3	0	10,3
			Hodgkin dışı	18	16,6	11	15,7	2,5	44,8
			Tüm ektranodal biyopsiler	24	14,1	10,5	11,6	0	44,8
	Tüm tanı ve takip amaçlı gerçek pozitif FDG-PET/BT'ler			57	15,4	10	14,3	0	44,8
	Takip amaçlı gerçek pozitif FDG-PET/BT'lerdeki biyopsi SUVmax	Nodal biyopsiler	Hodgkin	4	10,6	3,1	10	7,8	14,9
			Hodgkin dışı	3	21,8	9,3	22,6	12,1	30,8
			Tüm nodal biyopsiler	7	15,4	8,3	12,1	7,8	30,8
		Ekstra nodal biyopsiler	Hodgkin	4	8,7	1,7	8,9	6,7	10,3
			Hodgkin dışı	4	13,1	6,9	12,8	5,6	21,3
			Tüm ektranodal biyopsiler	8	10,9	5,2	9,8	5,6	21,3
	Tüm takip amaçlı gerçek pozitif FDG-PET/BT'ler			15	13	7	10,3	5,6	30,8
Gerçek pozitif BT'lerdeki lezyon boyutlarının (mm) tanımlayıcı verileri	Tanı ve takip amaçlı gerçek pozitif BT'lerdeki lezyonun boyutu (mm)	Nodal biyopsi	Hodgkin	13	35	21,6	30	15	90
			Hodgkin dışı	19	44,9	30,5	35	0	130
			Tüm nodal biyopsiler	32	40,9	27,3	31,5	0	130
		Ekstra nodal biyopsiler	Hodgkin	5	51	34,5	30	25	100
			Hodgkin dışı	18	48,1	32,4	42,5	0	140
			Tüm ektranodal biyopsiler	23	48,7	32,1	40	0	140
	Tüm tanı ve takip amaçlı gerçek pozitif BT'ler			55	44,2	29,4	35	0	140
	Takip amaçlı gerçek pozitif BT'lerdeki lezyonun boyutu (mm)	Nodal biyopsi	Hodgkin	4	22,5	6,4	22,5	15	30
			Hodgkin dışı	4	18,7	13,1	22,5	0	30
			Toplam	8	20,6	9,8	22,5	0	30
		Ekstra nodal biyopsi	Hodgkin	5	41	33	25	25	100
			Hodgkin dışı	4	41,2	13,1	37,5	30	60
			Toplam	9	41,1	24,7	30	25	100
	Tüm takip amaçlı gerçek pozitif BT'ler			17	31,4	21,4	25	0	100

Yapılan biyopsilerin sonucunda yanlış pozitif kabul edilen FDG-PET/BT'lerdeki biyopsi alınan lezyonun SUV_{max} değerlerinin ve yanlış pozitif BT'lerdeki biyopsi alınan lezyonun boyutlarının (milimetre cinsinden) tanımlayıcı analizleri tablo-19'de özetlenmiştir.

Tablo-19: Yanlış Pozitif Görüntülemelerin Tanımlatıcı Analizleri

Yanlış Pozitif Görüntülemelerin Tanımlatıcı Analizleri	Biyopsi yeri	Tanı	Biyopsi sayısı (n)	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	En az	En çok	
Yanlış pozitif FDG-PET/BT'lerdeki SUVmax değerlerinin tanımlayıcı verileri	Tanı ve takip amaçlı yanlış pozitif FDG-PET/BT'lerdeki biyopsi SUVmax	Nodal biyopsiler	Hodgkin	5	5,58	1,2	5,8	3,9	7,1
			Hodgkin dışı	6	6,8	5	5,6	2,5	13,8
			Tüm nodal biyopsiler	11	6,2	3,68	5,8	2,5	13,8
		Ekstra nodal biyopsiler	Hodgkin	3	3,1	1,36	2,5	2,2	4,7
			Hodgkin dışı	7	7,15	5,3	5	2,5	16,4
			Tüm ektranodal biyopsiler	10	5,95	4,8	4,15	2,2	16,4
	Tüm tanı ve takip amaçlı yanlış pozitif FDG-PET/BT'ler			21	6,1	4,15	5	2,2	16,4
	Takip amaçlı yanlış pozitif FDG-PET/BT'lerdeki biyopsi SUVmax	Nodal biyopsiler	Hodgkin	5	5,5	1,2	5,8	3,9	7,1
			Hodgkin dışı	7	5,8	5,2	2,5	0	13,8
			Tüm nodal biyopsiler	12	5,7	3,9	5,4	0	13,8
		Ekstra nodal biyopsiler	Hodgkin	4	2,3	1,9	2,3	0	4,7
			Hodgkin dışı	6	6,3	5,3	4,3	2,5	16,4
			Tüm ektranodal biyopsiler	10	4,75	4,6	3	0	16,4
	Tüm takip amaçlı yanlış pozitif FDG-PET/BT'ler			22	5,3	4,2	4,3	0	16,4
Yanlış pozitif BT'lerdeki lezyon boyutlarının (mm) tanımlayıcı verileri	Tanı ve takip amaçlı yanlış pozitif BT'lerdeki lezyonun boyutu (mm)	Nodal biyopsi	Hodgkin	5	11	7,4	10	0	20
			Hodgkin dışı	7	19	7,1	20	10	30
			Tüm nodal biyopsiler	12	15,7	8,1	14,5	0	30
		Ekstra nodal biyopsiler	Hodgkin	4	11,2	13,1	10	0	25
			Hodgkin dışı	7	9,4	9,2	13	0	20
			Tüm ektranodal biyopsiler	11	10	10,2	13	0	25
	Tüm tanı ve takip amaçlı yanlış pozitif BT'ler			23	13	9,4	13	0	30
	Takip amaçlı yanlış pozitif BT'lerdeki lezyonun boyutu (mm)	Nodal biyopsi	Hodgkin	5	11	7,4	10	0	20
			Hodgkin dışı	6	18,1	7,3	17	10	30
			Toplam	11	14,9	7,9	14	0	30
		Ekstra nodal biyopsi	Hodgkin	3	6,6	11,5	0	0	20
			Hodgkin dışı	6	7,6	8,7	6,5	0	20
			Toplam	9	7,3	9	0	0	20
	Tüm takip amaçlı yanlış pozitif BT'ler			20	11,5	9	13	0	30

Patolojik değerlendirme sonucunda yanlış pozitif ve gerçek pozitif kabul edilen FDG-PET/BT'lerdeki SUV_{max} dağılımları şekil-7'de gösterilmiştir.



Şekil-7: Patolojik Değerlendirme Sonucunda Yanlış Pozitif ve Gerçek Pozitif Kabul Edilen FDG-PET/BT'lerdeki SUV_{max} Dağılımları

1.2. FDG-PET/BT'lerin Klinik Olarak Değerlendirilmesi

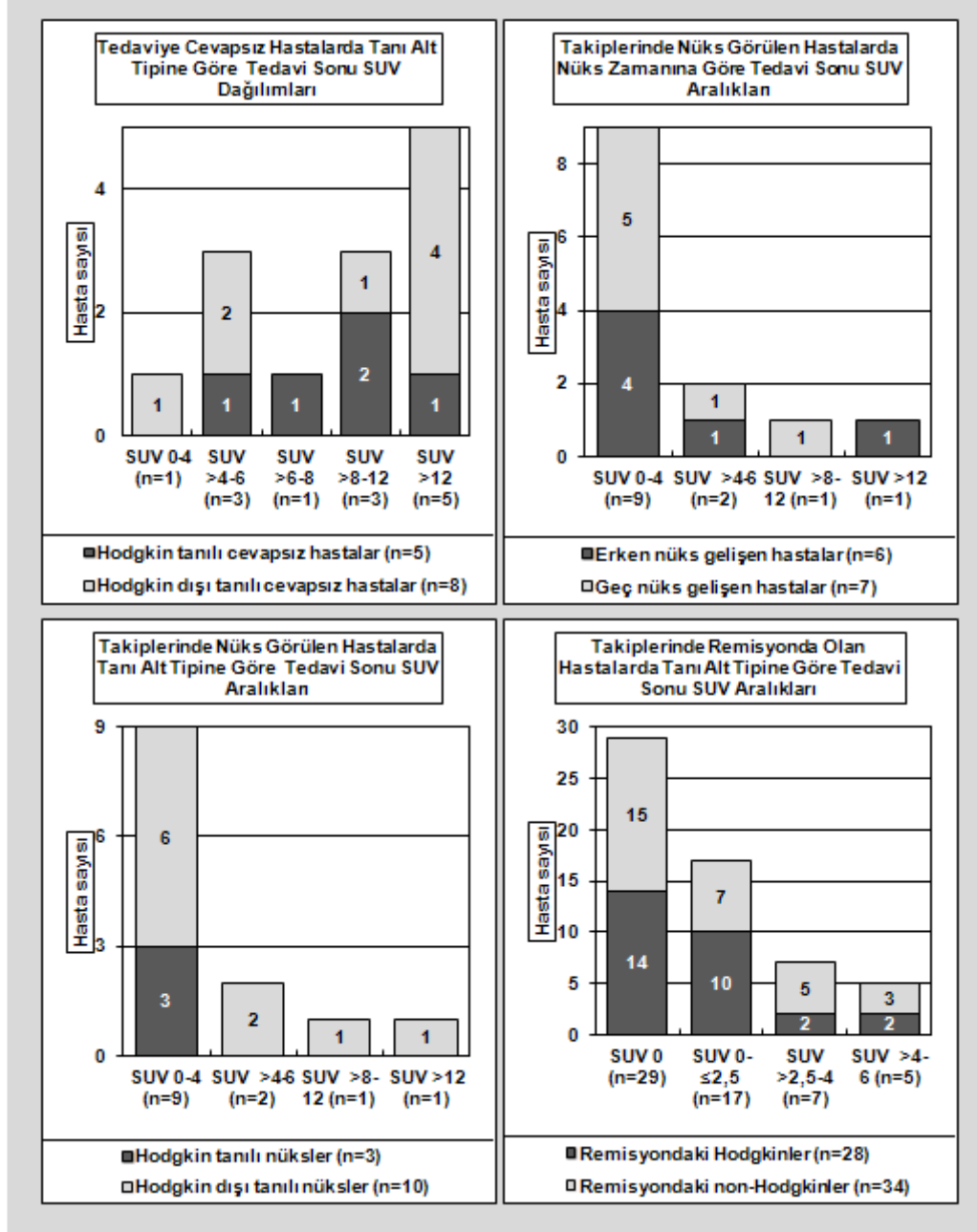
Değerlendirilen tedavide yanıtın irdelendiği FDG-PET/BT'ler, takipler ışığında izlemde olay görülen (yanıtsızlık veya nüks) veya remisyon hali devam eden hastalara göre klinik olarak incelendi. Tedavi sonunda tutulumu olmayan hastaların SUV_{max} değerleri sıfır kabul edildi.

Tedaviye yanıtız hastalarda (n=13) ortalama ve ortanca SUV_{max} değerleri 12,2±7,3 ve 11 (3,4-24,1) olarak bulundu. Yanıtız hastalar tanılarına göre ayrıldığında ise ortalama ve ortanca SUV_{max} değerleri; Hodgkin lenfomada (n=5) 9,9±2 ve 9,4 (4,9-17), Hodgkin dışı lenfomada (n=8) 13,7±3 ve 13,1 (3,4-24,1) olarak hesaplandı. Tedavi sonrası takiplerinde nüks gelişen hastaların (n=13) ortalama ve ortanca SUV değerleri ise 7,7±1,5 ve 5,35 (0-24,1) bulundu. Nüks olan hastalar tanılarına göre ayrıldığında ise ortalama ve ortanca SUV değerleri; Hodgkin lenfomada (n=3) 2,3±0,1 ve 2,5 (2-2,5), Hodgkin dışı lenfomada (n=10) 3,46±1,7 ve 0 (0-16) saptandı. Nüksler gelişme zamanlarına göre ayrıldığında ise erken nükslerde (n=6) ve geç nükslerde (n=7) ortalama SUV değerleri sırası ile 4,4±2,48 ve 2,1±1,2, ortanca SUV değerleri sırası ile 2,2 (0-16) ve 0 (0-8,3) hesaplandı. Tedavi sonrası FDG-PET/BT'lerdeki SUV_{max} değerlerinin, hastaların izlemlerindeki durumlarına göre yapıldığı tanımlayıcı analizler tablo-20'de özetlenmiştir.

Tablo-20: Klinik İzlem Doğrultusunda Tedavi Sonu SUV_{max} Değerlerinin Tanımlayıcı Analizleri

Hasta grubu	Tanı	Hasta sayısı (n)	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	En az	En çok
Yanıtız hastalar	Hodgkin	5	9,9	2	9,4	4,9	17
	Hodgkin dışı	8	13,7	3	13,1	3,4	24,1
	Toplam	13	12,2	7,3	11	3,4	24,1
Nüks olan hastalar	Hodgkin	3	2,3	0,1	2,5	2	2,5
	Hodgkin dışı	10	3,4	1,7	0	0	16
	Toplam	13	7,7	1,5	5,3	0	24,1
Tüm olay gelişen hastalar		26	7,7		1,5	0	24,1
Remisyondaki hastalar	Hodgkin	28	1,4	1,6	0,9	0	5,8
	Hodgkin dışı	34	2,8	4,2	2,5	0	21,3
	Toplam	62	2,19	3,3	1,97	0	21,3
Tüm hastalar		88	3,8	5,5	2,5	0	24,1

Klinik izlem sonucunda yanlış pozitif ve geręek pozitif kabul edilen tedavi yanıtının değerlendirildiği FDG-PET/BT'lerdeki SUV_{max} dağılımları Şekil-8'de gösterilmiştir.



Şekil-8: Klinik İzlem Sonucunda Yanlış Pozitif ve Gerçek Pozitif Kabul Edilen Tedavi Yanıtının Değerlendirildiği FDG-PET/BT'lerdeki SUV_{max} Dağılımları

1.3. Klinik ve Patolojik Değerlendirme Doğrultusunda Sınır SUV_{max} Değerinin Hesaplanması

Tanı ve takipte, BT'deki lezyon boyutunun ve FDG-PET/BT'de SUV_{max}'ın anlamlı sınır değerini saptamak amacı ile biyopsiler ve izlemler ışığında ROC analizleri yapıldı. Tedavi yanıtını değerlendirmek ve nüks

şüphesi ile yapılan biyopsiler takip amaçlı biyopsi olarak kabul edildi. Elde edilen analizler tablolar şeklinde özetlendi.

Biyopsi sonuçlarına göre yapılan patolojik değerlendirme ve hastaların izlemine göre yapılan klinik değerlendirme sonucunda hesaplanan sınır SUV_{max} değerleri veya lezyon boyutlarının istatistiksel analizi tablo-21 ve tablo-22'de verilmiştir. Biyopsi sonuçlarına göre yapılan patolojik değerlendirmeler ile hastaların izlemine göre yapılan klinik değerlendirmelerin birleştirilerek hesaplandığı sınır SUV_{max} değerlerinin istatistiksel analizi tablo-23'de ifade edilmiştir.

Tablo-21: Patolojik Değerlendirme Sonucunda Hesaplanan Uygun SUV_{max} Değerleri ve Lezyon Boyutları (* önerilen değer)

Görüntülemelerin tanımlanması (* önerilen değer)	Biyopsi tanı	Negatif biyopsi	Pozitif biyopsi	SUV _{max} (* önerilen değer)	Duyarlılık	Özgüllük	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	Doğruluk									
Tanı ve takip amaçlı FDG-PET/BT'lerde biyopsilere göre saptanan uygun SUV _{max} değerleri	Hodgkin lenfoma (n=27)	9 (%33)	18 (%67)	2,5	%100	%33,3	%75	%100	%77,8									
				3,9	%100	%44,4	%78,3	%100	%81,5									
				5	%88,9	%66,7	%84,2	%75	%81,5									
				6,1*	%88,9	%88,9	%94,1	%80	%88,9									
	Hodgkin dışı lenfoma (n=51)	13 (%25)	38 (%75)	2,5	%94,7	%38,5	%81,8	%71,4	%80,4									
				4	%89,5	%46,2	%82,9	%60	%78,4									
				8,1	%81,6	%61,5	8%6,1	%53,3	%76,5									
				12*	%73,7	%84,6	%93,3	%52,4	%76,5									
	Tüm biyopsiler (n=78)	22 (%28)	56 (%72)	2,5	%96,4	%36,4	%79,4	%80	%79,5									
				4	%92,9	%45,5	%81,3	%71,4	%79,5									
				6,1	%83,9	%68,2	%87	%62,5	%79,5									
				8,7*	%71,4	%81,8	%90,9	%52,9	%74,4									
Takip amaçlı FDG-PET/BT'lerde biyopsilere göre saptanan uygun SUV _{max} değerleri	Hodgkin lenfoma (n=17)	9 (%53)	8 (%47)	2,5	%100	%33,3	%57,1	%100	%64,7									
				3,9	%100	%44,4	%61,5	%100	%70,6									
				5	%100	%66,7	%72,7	%100	%82,4									
				6,1*	%100	%88,9	%88,9	%100	%94,1									
	Hodgkin dışı lenfoma (n=20)	12 (%60)	8 (%40)	2,5	%87,5	%41,7	%50	%83,3	%60									
				5	%87,5	%58,3	%58,3	%87,5	%70									
				8,1	%75	%66,7	%60	%80	%70									
				8,7*	%75	%75	%66,7	%81,8	%75									
	Takip biyopsileri (n=37)	21 (%57)	16 (%43)	2,5	%93,8	%38,1	%53,6	%88,9	%62,2									
				4,7	%93,8	%52,4	%60	%91,7	%70,3									
				6,1*	%87,5	%71,4	%70	%88,2	%78,4									
				7,1	%81,3	%76,2	%72,2	%84,2	%78,4									
Görüntülemelerin tanımlanması (* önerilen değer)	Biyopsi tanı	Negatif biyopsi	Pozitif biyopsi	Boyut (* önerilen değer)	Duyarlılık	Özgüllük	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	Doğruluk									
										Hodgkin lenfoma (n=27)	9 (%33)	18 (%67)	10	%100	%55,6	%81,8	%100	%85,2
													15	%94,4	%66,7	%85	%85,7	%85,2
													20*	%77,8	%88,9	%93,3	%66,7	%81,5
													25	%61,1	%100	%100	%56,3	%74,1
										Hodgkin dışı lenfoma (n=51)	14 (%27)	37 (%73)	10	%94,6	%28,6	%77,8	%66,7	%76,5
													15	%91,9	%57,1	%85	%72,7	%82,4
													25*	%73	%92,9	%96,4	%56,5	%78,4
													30	%64,9	%100	%100	%51,9	%74,5
										Tüm biyopsiler (n=78)	23 (%29)	55 (%71)	10	%96,4	%39,1	%79,1	%81,8	%79,5
													15	%92,7	%60,9	%85	%77,8	%83,3
													22*	%78,2	%87	%93,5	%62,5	%80,8
30	%54,5	%100	%100	%47,9	%67,9													
Takip amaçlı BT'lerde biyopsilere göre saptanan uygun lezyon boyutu (mm)	Hodgkin lenfoma (n=17)	9 (%53)	8 (%47)	10	%100	%55,6	%66,7	%100	%76,5									
				15	%87,5	%66,7	%70	%85,7	%76,5									
				20*	%75	%88,9	%85,7	%80	%82,4									
				25	%37,5	%100	%100	%64,3	%70,6									
	Hodgkin dışı lenfoma (n=20)	13 (%65)	7 (%35)	10	%85,7	%30,8	%40	%80	%50									
				14	%85,7	%61,5	%54,5	%88,9	%70									
				25*	%71,4	%92,3	%83,3	%85,7	%85									
				30	%42,9	%100	%100	%76,5	%80									
	Takip biyopsileri (n=37)	22 (%59)	15 (%41)	10	%93,3	%40,9	%51,9	%90	%62,2									
				15	%86,7	%63,6	%61,9	%87,5	%73									
				22*	%73,3	%86,4	%78,6	%82,6	%81,1									
				30	%26,7	%100	%100	%66,7	%70,3									

Tablo-22: Hastalarda Klinik Değerlendirme Sonucunda Hesaplanan Uygun Tedavi Sonu SUV_{max} Değerleri

Hastalarda Klinik Değerlendirme Sonucunda Hesaplanan Uygun Tedavi Sonu SUV _{max} Değerleri (* önerilen değer)	Negatif biyopsi	Pozitif biyopsi	SUV _{max} (* önerilen değer)	Duyarlılık	Özgüllük	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	Doğruluk
Hodgkin lenfoma (n=36)	28 (%78)	8 (%22)	0	%100	%50	%36,4	%100	%61,1
			2,5	%62,5	%85,7	%55,6	%88,9	%80,6
			4,3*	%62,5	%96,4	%83,3	%90	%88,9
			5,8	%50	%100	%100	%87,5	%88,9
Hodgkin dışı lenfoma (n=52)	34 (%65)	18 (%35)	2,5	%66,7	%64,7	%50	%78,6	%65,4
			3,2*	%66,7	%76,5	%60	%81,3	%73,1
			4,4	%55,6	%79,4	%58,8	%77,1	%71,2
			5,9	%38,9	%88,2	%63,6	%73,2	%71,2
Tüm takip hastaları (n=88)	62 (%70)	26 (%30)	2,5	%65,4	%74,2	%51,5	%83,6	%71,6
			3,2*	%65,4	%83,9	%63	%85,2	%78,4
			4,3	%61,5	%87,1	%66,7	%84,4	%79,5
			5,9	%42,3	%93,5	%73,3	%79,5	%78,4

Tablo-23: Klinik ve Patolojik Değerlendirmelerin Birleştirilmesi Sonucunda Hesaplanan Uygun SUV_{max} Değerleri (* önerilen değer)

Tanımlama	Lezyon tanıları	Negatif biyopsi	Pozitif biyopsi	SUV _{max} (* önerilen değer)	Duyarlılık	Özgüllük	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	Doğruluk
Tanı ve takip amaçlı FDG-PET/BT'ler ile klinik izleme göre uygun SUV _{max} değerleri	Hodgkin lenfoma lezyonları (n=63)	37 (%59)	26 (%41)	2,5	%88,5	%73	%69,7	%90	%79,4
				4,7*	%88,5	%86,5	%82,1	%91,4	%87,3
				6,1	%76,9	%97,3	%95,2	%85,7	%88,9
				7,1	%65,4	%100	%100	%80,4	%85,7
	Hodgkin dışı lenfoma lezyonları (n=103)	47 (%46)	56 (%54)	2,5	%85,7	%57,4	%70,6	%77,1	%72,8
				3,6*	%83,9	%70,2	%77	%78,6	%77,7
				4	%80,4	%70,2	%76,3	%75	%75,7
	Tüm klinik ve patolojik olarak değerlendirilen hastalardaki lezyonlar (n=166)	84 (%51)	82 (%49)	2,5	%86,6	%64,3	%70,3	%83,1	%75,3
				3,6*	%85,4	%73,8	%76,1	%83,8	%79,5
				4,3	%82,9	%76,2	%77,3	%82,1	%79,5
				5,8	%73,2	%85,7	%83,3	%76,6	%79,5
	Takip amaçlı FDG-PET/BT'ler ile klinik izleme göre uygun SUV _{max} değerleri	Hodgkin lenfoma lezyonları (n=53)	37 (%70)	16 (%30)	2,5	%81,3	%73	%56,5	%90
4,3					%81,3	%83,8	%68,4	%91,2	%83
6,1*					%75	%97,3	%92,3	%90	%90,6
7,1					%68,8	%100	%100	%88,1	%90,6
Hodgkin dışı lenfoma lezyonları (n=72)		46 (%64)	26 (%36)	2,5	%73,1	%58,7	%50	%79,4	%63,9
				4,4	%65,4	%71,7	%56,7	%78,6	%69,4
				5*	%65,4	%78,3	%63	%80	%73,6
Klinik izlem ve takip FDG-PET/BT'ler ile değerlendirilen lezyonlar (n=125)		83 (%66)	42 (%34)	2,5	%76,2	%65,1	%52,5	%84,4	%68,8
				4,3	%73,8	%77,1	%62	%85,3	%76
				5*	%69	%83,1	%67,4	%84,1	%78,4
				6,1	%59,5	%88	%71,4	%81,1	%78,4

2. Evrelemede ve Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG-PET/BT'nin Yeri

2.1. FDG-PET/BT'leri Değerlendirilen Hastaların Özellikleri

Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde FDG-PET/BT yeri; 36'sı (%40,9) Hodgkin lenfoma, 52'si (%59,1) Hodgkin dışı lenfoma olmak üzere toplam 88 hastada irdelendi. Hastaların 76'sı (%86,4) tanı ve 12'si (%13,6) nüks sürecinde değerlendirmeye alındı. Hastaların değerlendirilen süreç sonrasındaki ortalama ve ortanca takip süresi 43,09±2,46 ile 37,5 ay (10-96) olarak hesaplandı. Hodgkin lenfoma tanılı 36 hastanın 21'i (%58,3) erkek, 15'i (%41,7) kadın; Hodgkin dışı lenfoma tanılı 52 hastanın 35'i (%67,3) erkek, 17'si (%32,7) kadın olmak üzere toplam 56 (%63,6) erkek, 32 (%36,4) kadın hasta mevcuttu. Hastaların tanı alt tipleri, değerlendirilen süreçleri, değerlendirilen süreçlerin başındaki ortanca ve ortalama yaşları ile cinsiyet dağılımları tablo-24'de belirtilmiştir.

Tablo-24: Tedavi Yanıtı Değerlendirilen Hastalarda Tanıların ve Değerlendirilen Süreçlerin, Cinsiyet ve Yaşların Dağılımı

Tedavi Yanıtı Değerlendirilen Hastalarda Tanıların Dağılımı					
Tanı	Hasta sayısı (n, %)	Tanı alt tipleri		Hasta sayısı (n, %)	
Hodgkin lenfoma (HL)	36 (%41)	Lenfositten zengin tip		4 (%4,5)	
		Mikst sellüler tip		7 (%8)	
		Nodüler sklerozan tip		18 (%20,5)	
		Nodüler lenfosit predominant tip		3 (%3,4)	
		Lenfositten fakir tip		1 (%1,1)	
Hodgkin dışı lenfoma (HDL)	52 (%59)	Alt tipi belirsiz klasik HL		3 (%3,4)	
		Alt tipi belirsiz B hücreli lenfoma		6 (%6,8)	
		Mantle hücreli lenfoma		6 (%6,8)	
		Burkit lenfoma		3 (%3,4)	
		Diffüz büyük B hücreli lenfoma		37 (%42)	
Tedavi Yanıtı Değerlendirilen Hastalarda Değerlendirilen Süreçlerin Dağılımı					
Tanı	Hasta sayısı (n, %)	Değerlendirilen süreç		Hasta sayısı (n, %)	
Hodgkin lenfoma (HL)	36 (%41)	Tanı süreci		26 (%72,2)	
		Nüks süreci		10 (%27,8)	
Hodgkin dışı lenfoma (HDL)	52 (%59)	Tanı süreci		50 (%96,2)	
		Nüks süreci		2 (%3,8)	
Tedavi Yanıtı Değerlendirilen Hastaların Yaşları ve Cinsiyetlerinin Dağılımı					
Tanı	Hasta sayısı (n, %)	Cinsiyet	Hasta sayısı (n, %)	Ortanca yaş (en az-en çok)	Ortalama yaş
Hodgkin lenfoma (HL)	36 (%100)	Erkek	21 (%58,3)	41,5 (18-72)	41,8±16,1
		Kadın	15 (%41,7)		
Hodgkin dışı lenfoma (HDL)	52 (%100)	Erkek	35 (%67,3)	51,5 (20-81)	51,6±14,7
		Kadın	17 (%32,7)		
Toplam	88 (%100)	Toplam	88 (%100)	51 (18-81)	47,6±16

Hastaların ECOG performans puanları değerlendirildiğinde; 0 puan alan 15 (%17), 1 puan alan 42 (%47,7), 2 puan alan 20 (%22,7), 3 puan alan 11 (12,5%) hasta mevcuttu. Hodgkin dışı lenfomalarda İPİ skoru dağılımları 0-1, 2-3 ve 4-5 puan olarak düzenlendiğinde; 0-1 puan alan 13 (%25), 2-3 puan alan 26 (%50), 4-5 puan alan 13 (%25) hasta saptandı. Ortanca İPİ skorları ise tüm Hodgkin dışı lenfoma hastalarında 2 (0-5), DBBHL'de 2 (0-5), diğer Hodgkin dışı lenfomalarda ise 3 (1-5) puan olarak hesaplandı. Kemik iliği biyopsisi yapılan 74 hasta tanı gruplarına göre ayrıldığında; Hodgkin lenfomada 7 hastada (%19,4), Hodgkin dışı lenfomada 12 hastada (%23,1) hastada kemik iliği tutulumu gözlemlendi ve kemik iliği tutulumu açısından her iki lenfoma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,76$). B semptomu açısından, Hodgkin lenfomada 18 hastada (%50), Hodgkin dışı lenfomada ise 21 hastada (%40,4) B semptomu mevcut olup, B semptomu açısından her iki lenfoma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,25$). Hastalar bulky hastalık açısından değerlendirildiğinde; Hodgkin lenfomada 5 hastada (%13,9), Hodgkin dışı lenfomada 9 hastada (%17,3) bulky hastalık saptandı ve bulky hastalık açısından her iki lenfoma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,45$). ECOG performans puanı ile kemik iliği gibi ektranodal tutulum, bulky hastalık ve B semptomu varlığı aşağıdaki tablo-25'da özetlenmiştir.

Tablo-25: Tedavi Yanıtı Değerlendirilen Hastalardaki Klinik Özelliklerin Özeti

Tedavi Yanıtı Değerlendirilen Hastalardaki Klinik Özelliklerin Özeti		Hasta sayısı (n=88, %100)
Cinsiyet dağılımı	Erkek	56 (%63,6)
	Kadın	32 (%36,4)
Tanı dağılımı	Hodgkin	36 (%40,9)
	Hodgkin dışı	52 (%59,1)
Tanı alt tiplerin dağılımı	Klasik HL	33 (%37,5)
	NLPD HL	3 (%3,4)
	DBBHL	37 (%42)
	Diğer HDL	15 (%17)
Değerlendirilen süreçlerin dağılımı	Tanı süreci	76 (%86,4)
	Nüks süreci	12 (%13,6)
Kemoterapileri dağılımı	Standart doz	74 (%84,1)
	Yüksek doz	14 (%15,9)
Tedavi öncesi FDG-PET/BT varlığı	Var	63 (%71,6)
	Yok	25 (%28,4)
Değerlendirilen süreçteki evrelerin dağılımı	Evre I-II	27 (%30,7)
	Evre III-IV	61 (%69,3)
Kemik iliği tutulumu varlığı	Var	19 (%21,6)
	Yok	57 (%64,8)
	Bilinmiyor	12 (%13,6)
Ekstranodal tutulum varlığı	Var	57 (%74,8)
	Yok	31 (%35,2)
Bulky hastalık varlığı	Var	14 (%15,9)
	Yok	74 (%84,1)
B semptomu varlığı	Var	39 (%44,3)
	Yok	49 (%55,7)
ECOG puanlaması dağılımı	0	15 (%17,0)
	1	42 (%47,7)
	2	20 (%22,7)
	3	11 (%12,5)

Hastaların kemik iliği tutulumu ile FDG-PET/BT ve BT'nin klinik yorumu doğrultusunda değerlendirilen süreçlerindeki kabul edilen evrelerinin dağılımı tablo-26'de belirtilmiştir (Değerlendirilen süreç başında BT ve FDG-PET/BT'si olan hasta sayısı=63, sadece BT'si olan hasta sayısı=25, kemik iliği biyopsisi olan hasta:76).

Tablo-26: Değerlendirilen Süreçteki Kabul Edilen Evrelerin Dağılımı

Kabul edilen evre (Klinik evre)	Hodgkin lenfoma (n=36, %100)	Hodgkin dışı lenfoma (n=52, %100)	Tüm lenfomalar (n=88, %100)
Evre I	1 (%2,8)	6 (%11,5)	7 (%8)
Evre II	6 (%16,7)	14 (%27)	20 (%22,7)
Evre IIs	2 (%5,6)	1 (%1,9)	3 (%3,5)
Evre III	7 (%19,4)	8 (%15,4)	15 (%17)
Evre IIIs	7 (%19,4)	6 (%11,5)	13 (%14,7)
Evre IV	7 (%19,4)	11 (%21,2)	18 (%20,5)
Evre IVs	6 (%16,7)	6 (%11,5)	12 (%13,6)

2.1.A. FDG-PET/BT'leri Değerlendirilen Hastaların Aldığı Tedaviler

Değerlendirilen süreç içerisinde 88 hastanın 64'üne (%72,7) kemoterapi, kalan 24'üne (%27,3) ise kemoradyoterapi uygulandığı görüldü. Değerlendirilen kemoterapi rejimlerinin 74'ü (%84,1) standart doz tedavi iken diğer 14'ü (%15,9) yüksek doz tedavi idi. Uygulanan kemoterapilerde ortalama siklus sayısı; tüm hastalarda 6 (2-9), standart doz tedavi alan hastalarda 8 (2-9); yüksek doz tedavi alanlarda ise 3 (2-8) olarak saptandı. Hastaların değerlendirilen süreçlerde aldıkları tedavilerin dağılımları tablo- 27'de, tanılarına ve evrelere aldığı tedaviler ile ortalama kemoterapi siklus sayıları tablo-28'de verilmiştir.

Tablo-27: Hastaların Aldığı Tedavilerin Dağılımı

Hastaların Aldığı Tedavilerin Dağılımı			Hasta Sayısı, (n, %)
Değerlendirilen tedavi	Kemoterapi (n=64, %100)	Hodgkin	24 (%37,5)
		Hodgkin dışı	40 (%62,5)
	Kemoradyoterapi (n=24, %100)	Hodgkin	12 (%50)
		Hodgkin dışı	12 (%50)
Kemoterapi Rejimleri (n=88, %100)		R-CHOP	37 (%42)
		ABVD	27 (%30,7)
		Diğer	24 (%27,3)
Değerlendirilen kemoterapi	Standart doz tedavi		74 (%84)
	Yüksek doz tedavi (n=14, %100)	Yüksek doz	10 (%11,4)
		Yüksek doz+OKHN	2 (%2,3)
		Standart doz+OKHN	2 (%2,3)
Değerlendirilen süreç	Tanı süreci (n=76, %100)	Standart doz tedavi	69 (%90,8)
		Yüksek doz tedavi	7 (%9,2)
	Nüks süreci (n=12, %100)	Standart doz tedavi	5 (%41,7)
		Yüksek doz tedavi	7 (%58,3)

Tablo-28: Tanı ile Evrelere Göre kemoterapi ve Ortanca Siklus Sayıları

Tanılara göre kemoterapi		Hasta sayısı (n, %)	Hastaların evresi	Hasta sayısı (n)	Ortanca siklus sayısı (en az-en çok)
Hodgkin lenfoma (HL)	Standart doz tedavi	28 (%77,8)	Evre I-II	6	4 (2-6)
			Evre III-IV	22	8 (3-9)
	Yüksek doz tedavi	8 (%22,2)	Evre I-II	1	8 (8-8)
			Evre III-IV	7	3 (2-6)
Hodgkin dışı lenfoma (HDL)	Standart doz tedavi	46 (%88,5)	Evre I-II	18	6 (3-8)
			Evre III-IV	28	8 (3-9)
	Yüksek doz tedavi	6 (%11,5)	Evre I-II	2	4,5 (3-6)
			Evre III-IV	4	3 (2-6)

2.1.B. FDG-PET/BT'leri Değerlendirilen Hastaların Tedavi Yanıtları

Değerlendirilen süreçte hastaların tedavi yanıtları; BT temelli IWC ölçütleri (Tablo-57) ile FDG-PET/BT ve BT görüntülemelerine göre yapılan klinik yorum doğrultusunda kabul edilen yanıt olarak değerlendirildi ve kısmi yanıt, stabil hastalık, yanıtızlık durumu yetersiz yanıt olarak kabul edildi. Kabul edilen yanıtlar, yetersiz ve tam yanıt olarak hastalar tanılarına ve evrelerine göre ayrıldığında; Hodgkin ile Hodgkin dışı lenfomalar arasında ($p=0,62$) ve evre I-II ile evre III-IV hastalar arasında ($p=0,06$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların, BT ile FDG-PET/BT sonuçlarının klinik yorumuna göre kabul edilen tedavi yanıtlarının tanı ve evrelere göre dağılımları ile istatistiksel değerlendirmeleri tablo-29'da özetlenmiştir.

Tablo-29: Hastaların Kabul Edilen Tedavi Yanıtlarının İstatistiksel Analizi

Hastaların Kabul Edilen Tedavi Yanıtlarının İstatistiksel Analizi	Tanı		Evre		Hodgkin		Hodgkin dışı	
	Hodgkin	Hodgkin dışı	Evre I-II	Evre III-IV	Evre I-II	Evre III-IV	Evre I-II	Evre III-IV
Tam yanıt	26	40	24	42	6	20	18	22
Yetersiz yanıt	10	12	3	19	1	9	2	10
p değeri	0,62		0,06		0,64		0,09	

Hastaların tanı ve evrelerine göre BT ile FDG-PET/BT sonuçlarının klinik yorumu doğrultusunda kabul edilen tedavi yanıtları tablo-30'da, tedavi yanıtının IWC ölçütlerine göre yanıtlarla karşılaştırılması ise tablo-31'de özetlenmiştir.

Tablo-30: Hastaların Evrelere Göre Kabul Edilen Tedavi Yanıtları

Tanı	Evre	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Stabil hastalık	Yanıtsız	Toplam
Hodgkin	Evre I-II	6 (%85,7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%14,3)	7 (%100)
	Evre III-IV	20 (%69)	3 (%10,3)	3 (%10,3)	3 (%10,3)	29 (%100)
	Tüm Hodgkin lenfomalar	26 (%72,2)	3 (%8,3)	3 (%8,3)	4 (%11,1)	36 (%100)
Hodgkin dışı	Evre I-II	18 (%90)	2 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	20 (%100)
	Evre III-IV	22 (%68,8)	3 (%9,4)	2 (%6,3)	5 (%15,6)	32 (%100)
	Tüm Hodgkin dışı lenfomalar	40 (%77)	5 (%9,6)	2 (%3,8)	5 (%9,6)	52 (%100)
Tüm lenfomalar		66 (%75)	8 (%9,1)	5 (%5,7)	9 (%10,2)	88 (%100)

Tablo-31: Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde IWC Ölçütleri ve Kabul Edilen Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde IWC Ölçütleri ve Kabul Edilen Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması		FDG-PET/BT ve BT Doğrultusunda Kabul Edilen Tedavi Yanıtları				
		Tam yanıt	Kısmi yanıt	Stabil hastalık	Yanıtsız	Toplam
IWC Yanıtı	Tam yanıt	42 (%47,7)	1 (%1,1)	0 (%0)	0 (%0)	43 (%49)
	Tama yakın yanıt	12 (%13,6)	3 (%3,4)	0 (%0)	0 (%0)	15 (%17)
	Kısmi yanıt	6 (%6,8)	4 (%4,6)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%11,3)
	Stabil hastalık	2 (%2,3)	0 (%0)	4 (%4,6)	1 (%1,1)	7 (%8)
	Yanıtsız	4 (%4,6)	0 (%0)	1 (%1,1)	8 (%9,1)	13 (%14,7)
Tüm lenfomalar		66 (%75)	8 (%9,1)	5 (%5,7)	9 (%10,2)	88 (%100)

2.1.C. FDG-PET/BT'leri Değerlendirilen Hastaların İzlemi, Son Durumları ve Sağ Kalımları

Çalışmada, 76'sı tanı ve 12'si nüks süreci olmak üzere tedavi yanıtlarının değerlendirildiği toplam 88 hastanın tedavi sonrası izlemlerine bakıldığında; halen remisyonda olan 62 (%70,5) hasta, 6'sı (%6,8) erken nüks ve 7'si (%8) geç nüks olmak üzere nüks gelişen 13 hasta (%14,8) saptandı. Hastaların 13'ünde (%14,8) ise tedaviye yanıtsızlık mevcuttu.

Tedavi yanıtı irdelenen 88 hastanın son durumları değerlendirildiğinde; 61 hastada (%69,3) kalıcı remisyon, 2 hastada (%2,3) aktif hastalık varlığı, 6 (%6,8) hastada takipsiz durum saptandı. Kalan 19 (%21,6) hastanın eksitus olduğu gözlemlendi. Eksitus olan 19 hastanın 13'ü (%14,8) lenfoma ilişkili, 3'ü (%3,4) lenfoma tedavisi ile ilişkili sebeplerle eksitus olmuşken, diğer 3 (%3,4) hastanın nüks şüphesi ile değerlendirilirken enfeksiyöz ve nörolojik hastalıklar nedeni ile eksitus olduğu görüldü.

Değerlendirilen süreçler veya nüksler gözetilmeden ilk tanı anından ölüme veya son kontrole kadar geçen süre olarak tanımlanan toplam sağ kalım süreleri çalışmadaki hastaların tümü için (n=88) hesaplandığında ortalama tahmini toplam sağ kalım süresi 144,53±15,98 ay (%95 güven aralığı=113,2-175,85) olarak bulundu. Ortalama tahmini toplam sağ kalım süresi; Hodgkin lenfomalar için (n=36) 141,19±20,91 ay (%95 güven aralığı=100,2-182,17), Hodgkin dışı lenfomalar için (n=52) ise 90,86±5,75 ay (%95 güven aralığı=79,58-102,15) olarak hesaplandı. Her iki lenfoma grubu

arasında süreçteki tahmini ortalama sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,81$). Hastalarda toplam sağ kalım oranları hesaplandığında; tüm hastalarda 2 yıl için %89, 5 yıl için %76, Hodgkin lenfomalarda 2 yıl için %97, 5 yıl için %76, Hodgkin dışı lenfomalarda 2 yıl için %84, 5 yıl için %75 olarak hesaplandı. Çalışmadaki 88 hastanın tedavi sonrası izlemleri ve son durumları tanı alt tipleri ile değerlendirilen süreçlerine göre tablo-32’de, değerlendirilen süreçlerinden bağımsız olarak ilk tanı sonrasındaki sağ kalımları ise tablo-33’de ifade edilmiştir.

Tablo-32: Tedavi Yanıtı Değerlendirilen Hastaların İzlemleri ve Son Durumları

Hastaların tedavi sonrası izlemi (n; %)	Remisyon	Erken nüks	Geç nüks	Yanıtız
Tüm hastalar (n=88; %100)	62 (%70,5)	6 (%6,8)	7 (%8,0)	13 (%14,8)
Tanı sürecindeki hastalar (n=76; %100)	55 (%72,4)	4 (%5,3)	6 (%7,9)	11 (%14,5)
Nüks sürecindeki hastalar (n=12; %100)	7 (%58,3)	2 (%16,7)	1 (%8,3)	2 (%16,7)
Hodgkin lenfomalar (n=36; %100)	28 (%77,8)	2 (%5,6)	1 (%2,8)	5 (%13,9)
Hodgkin dışı lenfomalar (n=52; %100)	34 (%65,4)	4 (%7,7)	6 (%11,5)	8 (%15,4)
Hastaların tedavi sonrası son durumları (n; %)	Remisyon	Eksitus	Aktif hastalık	Takipsiz
Tüm hastalar (n=88; %100)	61 (%69,3)	19 (%21,6)	2 (%2,3)	6 (%6,8)
Tanı sürecindeki hastalar (n=76; %100)	56 (%73,7)	13 (%17,1)	1 (%1,3)	6 (%7,9)
Nüks sürecindeki hastalar (n=12; %100)	5 (%41,7)	6 (%50)	1 (%8,3)	0 (%0)
Hodgkin lenfomalar (n=36; %100)	22 (%61,1)	9 (%25)	1 (%2,8)	4 (%11,1)
Hodgkin dışı lenfomalar (n=52; %100)	39 (%75)	10 (%19,2)	1 (%1,9)	2 (%3,8)

Tablo-33: Hastaların Değerlendirilen Süreçten Bağımsız Olarak Tanı Sonrasındaki Sağ Kalımları

Hasta grubu	Hasta sayısı (n)	Ortalama sağ kalım±standart sapma (ay)	Sağ kalım oranları	p değeri
Tüm hastalar	88	144,53±15,98	2 yıllık sağ kalım=%89 5 yıllık sağ kalım=%76	-
Hodgkin lenfomalar	36	141,19±20,91	2 yıllık sağ kalım=%97 5 yıllık sağ kalım=%76	p=0,81
Hodgkin dışı lenfomalar	52	90,86±5,75	2 yıllık sağ kalım=%84 5 yıllık sağ kalım=%75	

Değerlendirilen süreçte hastaların çalışmaya alındıkları tarih ile son kontrole veya bir sebepten ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan değerlendirilen süreç içindeki toplam sağ kalım süreleri hesaplandı. Tüm hastalar için (n=88) süreçteki tahmini ortalama sağ kalım $77,48\pm3,72$ ay

(%95 güven aralığı=70,2-84,78) olarak bulundu. Hodgkin lenfomalarında (n=36) 64,24±4,7 ay (%95 güven aralığı=55,02-73,46), Hodgkin dışı lenfomalarda (n=52) ise 79,02±4,83 ay (%95 güven aralığı=69,55-88,49) olarak hesaplandı. Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar arasında süreçteki tahmini ortalama sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,565). Süreçteki tahmini ortalama sağ kalım; evre I-II hastalarda (n=27) 86,73±4,98 ay (%95 güven aralığı=76,96-96,5), evre III-IV hastalarda (n=61) 70,56±4,53 ay (%95 güven aralığı=61,68-79,45) olarak hesaplandı. Evre I-II ve evre III-IV hastalar arasında süreçteki tahmini ortalama sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,100). Hodgkin lenfomalar evrelerine göre değerlendirildiğinde süreçteki tahmini ortalama sağ kalımlar; evre I-II Hodgkin lenfomalarında (n=7) 67,28±6,21 ay (%95 güven aralığı=55,1-79,47), evre III-IV Hodgkin lenfomalarında (n=29) ise 61,24±5,68 ay (%95 güven aralığı=50,11-72,38) olarak hesaplandı. Hodgkin lenfomalar evrelerine göre evre I-II ve evre III-IV olarak ayrıldığında süreçteki tahmini ortalama sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,322). Hodgkin dışı lenfomalar evrelerine göre değerlendirildiğinde süreçteki tahmini ortalama sağ kalımlar; evre I-II Hodgkin dışı lenfomalar için (n=20) 86,96±5,96 ay (%95 güven aralığı=75,26-98,65), evre III-IV Hodgkin dışı lenfomalar için (n=32) ise 71,83±6,14 ay (%95 güven aralığı=59,78-83,88) olarak hesaplandı. Hodgkin dışı lenfomalar evrelerine göre evre I-II ve evre III-IV olarak ayrıldığında süreçteki tahmini ortalama sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,215). Çalışmadaki hastalarda değerlendirildikleri süreçlere göre tahmini ortalama sağ kalımları hesaplandığında; tanı süreci alınan lenfomalarda (n=76) 78±3,51 ay (%95 güven aralığı=71,11-84,89), nüks süreci alınan lenfomalarda (n=12) 50,86±11,25 ay (%95 güven aralığı=28,8-72,92) olarak saptandı. Tanı ve nüks lenfomalar arasında süreçteki tahmini ortalama sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,008). Değerlendirilen süreçler tanılara göre değerlendirildiğinde; tanı süreci değerlendirilen Hodgkin lenfomalarda (n=26) 73,56±4 ay (%95 güven aralığı=65,71-81,41),

nüks Hodgkin lenfomalarında (n=10) ise $32,02 \pm 5,27$ ay (%95 güven aralığı=21,68-42,37) olarak bulundu. Hodgkin lenfomalarında tanı veya nüks sürecine göre değerlendirilen tahmini ortalama sağ kalımlar arasında açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,000$). Hodgkin dışı lenfomalarda değerlendirilen süreçlere göre tahmini ortalama sağ kalım süreleri nüks Hodgkin dışı 2 olgu olması istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Nüks Hodgkin dışı lenfomalı olguların 96. ve 85. aylarında remisyonunda takip edildikleri görüldü.

Çalışmadaki 88 lenfoma olgusunun tanı alt tipine, değerlendirilen sürece, evrelere göre değerlendirilen sağ kalımları ve olaysız sağ kalımları tablo-34'de eksitus sayıları ve sağ kalım oranları verilerek özetlenmiştir.

Tablo-34: Hastaların Tanılara, Süreçlerine, Evrelerine Göre Değerlendirilen Sağ Kalımları (SK) ve Sağ Kalım Oranları

Hasta grubu	Hasta sayısı (n)	Eksitus sayısı (n, %)	Olay sayısı (n, %)	Genel SK (ay)	p değeri	Olaysız SK (ay)	p değeri	Genel SK oranları	Olaysız SK oranları (OSK)
Tüm hastalar	88	19 (%21,6)	26 (%29,5)	77,48±3,72	-	59,69±4,2	-	2 yıl- SK=%86,9 5 yıl- SK=%72,9	2 yıl- OSK=%75,3 5 yıl- OSK=%58,8
Hodgkin lenfomalar	36	9 (%25)	8 (%22,2)	64,24±4,7	p=0,565	54,58±4,78	p=0,330	2 yıl- SK=%91 5 yıl- SK=%69	2 yıl- OSK=%75,8
Hodgkin dışı lenfomalar	52	10 (%19,2)	18 (%34,6)	79,02±4,83		55,59±5,43		2 yıl- SK=%84 5 yıl- SK=%74	2 yıl- OSK=%75 5 yıl- OSK=%48,9
Evre I-II hastalar	27	3 (%11,1)	2 (%7,4)	86,73±4,98	p=0,100	79,71±4,27	p=0,003	2 yıl- SK=%96 5 yıl- SK=%86	-
Evre III-IV hastalar	61	16 (%26,2)	24 (39,3)	70,56±4,53		47,26±4,59		5 yıl- SK=%66	2 yıl- OSK=%67,9 5 yıl- OSK=%44,1
Evre I-II Hodgkin lenfomalar	7	1 (%14,3)	1 (%7,4)	67,28±6,21	p=0,322	55,71±8,59	p=0,528	5 yıl- SK=%85	-
Evre III-IV Hodgkin lenfomalar	29	8 (%27,6)	7 (%24,1)	61,24±5,68		52,78±5,63		2 yıl- SK=%88 5 yıl- SK=%63	2 yıl- OSK=%72,4
Evre I-II Hodgkin dışı lenfomalar	20	2 (%10)	1 (%5)	86,96±5,96	p=0,215	81,64±4,22	p=0,002	2 yıl- SK=%94 5 yıl- SK=%86	-
Evre III-IV Hodgkin dışı lenfomalar	32	8 (%25)	17 (%53,1)	71,83±6,14		40,57±5,67		2 yıl- SK=%78 5 yıl- SK=%68	2 yıl- OSK=%64,6 5 yıl- OSK=%28,7
Tanı süreci alınan lenfomalar	76	13 (%17,1)	21 (%27,6)	78±3,51	p=0,008	61,26±4,44	p=0,220	2 yıl- SK=%87,6 5 yıl- SK=%77,8	2 yıl- OSK=%78,8 5 yıl- OSK=%59,8
Nüks süreci alınan lenfomalar	12	6 (%50)	5 (%41,7)	50,86±11,2		43,58±9,93		2 yıl- SK=%82,5 5 yıl- SK=%35,4	2 yıl- OSK=%53,3
Tanı süreci alınan Hodgkin lenfomalar	26	3 (%11,5)	3 (%11,5)	73,56±4	p=0,000	61,92±4,38	p=0,016	2 yıl- SK=%96 5 yıl- SK=%86	-
Nüks süreci alınan Hodgkin lenfomalar	10	6 (%60)	5 (%50)	32,02±5,27		28,1±7,89		2 yıl- SK=%78,8 5 yıl- SK=%15,8	2 yıl- OSK=%40
Tanı süreci alınan Hodgkin dışı lenfomalar	50	10 (%20)	18 (%36)	75,02±4,82	-	53,65±5,64	-	2 yıl- SK=%83 5 yıl- SK=%72	2 yıl- OSK=%73,9 5 yıl- OSK=%45,2
Nüks süreci alınan Hodgkin dışı lenfomalar	2	0 (%0)	0 (%0)	90,5	-	58,5	-	-	-

2.2. FDG-PET/BT'leri Değerlendirilen Hastalarda Evrelemede FDG-PET/BT ve BT'nin Karşılaştırılması

Değerlendirilen sürecin başında BT ve FDG-PET/BT tetkiklerinin ikisi de bulunan 63 hastada, evrelemede BT ve FDG-PET/BT arasındaki farklılıklar incelendi. Hodgkin lenfomada 15 (%53,6), Hodgkin dışı lenfomada 20 (%57,1) hastada BT'ye göre FDG-PET/BT ile evre artışı saptanırken Hodgkin lenfomada 4 (%14,3), Hodgkin dışı lenfomada ise 2 (%5,7) hastada BT'ye göre FDG-PET/BT ile evre düşüşü saptandı. Hodgkin lenfomada 9 (%32,1), Hodgkin dışı lenfomada ise 13 (%37,1) hastanın evrelemede her iki tetkik arasında fark görülmedi. Evreleme amaçlı FDG-PET/BT kullanımının, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar arasında istatistiksel anlam yaratacak farklılıklara neden olmadığı görüldü. Hastaların kabul edilen evrelerine göre evrelemede FDG-PET/BT ve BT tetkikleri karşılaştırıldığında; evre I-II kabul edilen 9 (%50), evre III-IV kabul edilen 26 (%57,8) hastada FDG-PET/BT ile evre artışı saptandı. FDG-PET/BT ile evre düşüşü ise evre I-II kabul edilen 2 (%11,1) hastada ve evre III-IV kabul edilen 4 (%8,9) hastada görüldü. Evre I-II kabul edilen 7 (%38,9) ve evre III-IV kabul edilen 15 (%33,3) hastada evrelemede FDG-PET/BT ve BT aynı evreyi gösterdi. Evre I-II ve evre III-IV olan hastalar arasında evreleme amacı ile FDG-PET/BT kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı görüldü.

Kemik iliği tutulumu olan hastalarda evreleme için çekilen FDG-PET/BT'in katkısını saptamak amacı ile kemik iliği biyopsisi ve evreleme FDG-PET/BT 'si olan 55 hasta değerlendirmeye alındı. Kemik iliği tutulumu olan 12 hastanın 8'inde (%66,6) FDG-PET/BT ile tutulum saptanırken, 4 hastada (%33,3) tutulum saptanmadı. Kemik iliği tutulumunu saptanmasında FDG-PET/BT'nin duyarlılığı %66,7, özgüllüğü ise %100 olarak hesaplandı. Kemik iliği tutulumu biyopsi ile kanıtlanan 12 hastanın 6'sında (%50) FDG-PET/BT'de kabul edilen evreden düşük evre saptandı. Kemik iliği tutulumu olmayan 43 hastanın ise sadece 3'ünde (%7) FDG-PET/BT 'de kabul edilen evreden düşük evre görüldü. FDG-PET/BT'de kabul edilen evreye göre yüksek evre görülen 12 hastanın hiçbirinde kemik iliği tutulumu

saptanmamışken, FDG-PET/BT ile kabul edilen evreye göre düşük evre saptanan 9 hastanın 6'sında kemik iliği tutulumu görüldü ($p=0,0015$). Kabul edilen evre ile FDG-PET/BT evresi arasında değişim olmayan 34 hastanın 6'sında kemik iliği tutulumu mevcut iken, FDG-PET/BT ile düşük evre saptanan 9 hastanın 6'sında kemik iliği tutulumu mevcuttu ($p=0,008$). Değerlendirilen süreçlerdeki FDG-PET/BT ve BT arasındaki evreleme farklılıkları ve gruplar arasındaki istatistiksel analizler tablo-35'de ifade edilmiştir.

Tablo-35: Değerlendirilen Süreçteki Evrelerin Dağılımı ve Evreleme Yöntemleri Arasındaki Farklılıklar

Hastaların kabul edilen evrelerini dağılımı (Klinik evre)	Hasta sayısı (n=63, %100)			
Evre I	7 (%8)			
Evre II	20 (%22,7)			
Evre IIs	3 (%3,4)			
Evre III	15 (%17)			
Evre IIIs	13 (%14,8)			
Evre IV	18 (%20,5)			
Evre IVs	12 (%13,6)			
Kabul edilen evre ve FDG-PET/BT değişimi	Tanı	Hasta sayısı	Toplam (n=63, %100)	p değeri
FDG-PET/BT evresi ve kabul edilen evre aynı	Hodgkin	15	39 (%61,9)	p=0,338
	Hodgkin dışı	24		
FDG-PET/BT evresi kabul edilen evreden yüksek	Hodgkin	8	12 (%19)	p=0,111
	Hodgkin dışı	4		
FDG-PET/BT evresi kabul edilen evreden düşük	Hodgkin	5	12 (%19)	p=0,829
	Hodgkin dışı	7		
Tanımlara göre evrelemede FDG-PET/BT ile BT arasındaki farklılıklar	Tanı	Hasta sayısı	Toplam (n=63, %100)	p değeri
FDG-PET/BT ve BT evresi aynı	Hodgkin	9	22 (%34,9)	p=0,332
	Hodgkin dışı	13		
FDG-PET/BT, BT evresinden yüksek	Hodgkin	15	35 (%55,6)	p=0,776
	Hodgkin dışı	20		
FDG-PET/BT, BT evresinden düşük	Hodgkin	4	6 (%9,5)	p=0,393
	Hodgkin dışı	2		
Kabul Edilen (klinik) evreye göre evrelemede FDG-PET/BT ile BT arasındaki farklılıklar	Klinik evre	Hasta sayısı	Toplam (n=63, %100)	p değeri
FDG-PET/BT ve BT evresi aynı	Evre I-II	7	22 (%34,9)	p=0,676
	Evre III-IV	15		
FDG-PET/BT, BT evresinden yüksek	Evre I-II	9	35 (%55,6)	p=0,574
	Evre III-IV	26		
FDG-PET/BT, BT evresinden düşük	Evre I-II	2	6 (%9,5)	p=1,000
	Evre III-IV	4		
Kemik iliği tutulumuna göre evrelemede FDG-PET/BT ile klinik evre arasındaki farklılıklar	Kemik iliği tutulumu varlığı	Hasta sayısı	Toplam (n=55, %100)	p değeri
FDG-PET/BT ile klinik evre aynı	Yok	28	34 (%61,8)	p=0,340
	Var	6		
FDG-PET/BT evresi klinik evreden yüksek	Yok	12	12 (%21,8)	p=0,049
	Var	0		
FDG-PET/BT evresi klinik evreden düşük	Yok	3	9 (%16,4)	p=0,001
	Var	6		

2.3. FDG-PET/BT'leri Değerlendirilen Hastalarda Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG-PET/BT ve BT'nin Karşılaştırılması

Hastaların izlemleri değerlendirildiğinde; nüks veya yanıtızsızlık görülmesi olay olarak tanımlandı. Hastaların izlemlerindeki tedavi yanıtının değerlendirilmesinin etkinliği remisyonun devamı ile olay görülmesi olarak iki grupta incelendi. Gruplar arasında istatistiksel değerlendirme, duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü hesapları yapıldı. Hastaların son durumları değerlendirildiğinde; remisyonunda olan veya aktif hastalıkla takipli hastalar "sağ" olarak tanımlandı. Takipsiz hastalar değerlendirme dışına alınarak kalan grup "sağ" ve "eksitus" olarak iki gruba ayrıldı. Son durumlarına göre tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi hastaların yaşayıp yaşamadıklarına göre duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları istatistiksel analiz yapılarak irdelendi.

2.4. Hastalarda, Tedavi Yanıtını Değerlendirmede Bilgisayarlı Tomografinin Etkinliği

Hastaların tedavi sonu bilgisayarlı tomografi ile belirlenen yanıtları; IWC ölçütlerine göre tam veya tama yakın yanıt (doğrulanmamış tam yanıt) ile kısmi, stabil yanıt ve yanıtızsız olarak değerlendirildi. Kısmi ve stabil yanıt ile yanıtızsızlık durumu yetersiz yanıt olarak tanımlandı. Hastalar tam veya tama yakın yanıt ile yetersiz yanıt olarak 2 grupta değerlendirildi.

Hastaların tedavi sonrası BT ile yapılan yanıt değerlendirmeleri sonrası izlemleri irdelendiğinde; tam veya tama yakın yanıtlu grupta; 47 (%81) hastada kalıcı remisyon, 5 (%8,6) hastada erken nüks, 5 (%8,6) hastada geç nüks, 1 (%1,8) hastada yanıtızsızlık saptandı. Yetersiz yanıt alınan grupta ise; 15 (%50) hastada kalıcı remisyon, 1 (%3,3) hastada erken nüks, 2 (%6,6) hastada geç nüks, 12 (%40) hastada yanıtızsızlık görüldü. BT'de tam veya tama yakın yanıt ile yetersiz yanıt veren hastalar kalıcı remisyonunda olma durumu ve nüks/yanıtızsızlık durumu (olay) olarak iki grup olarak ayrıldığında; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0025$). BT ile yapılan yanıt değerlendirmeleri sonrasında hastaların izlemlerinin duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları ile istatistiksel analizleri tanılara ve değerlendirilen süreçlerine göre tablo-36'de özetlenmiştir.

Tablo-36: Bilgisayarlı Tomografi Yanıtlarına Göre Tedavi Sonrası Değerlendirilen Süreçteki İzlem

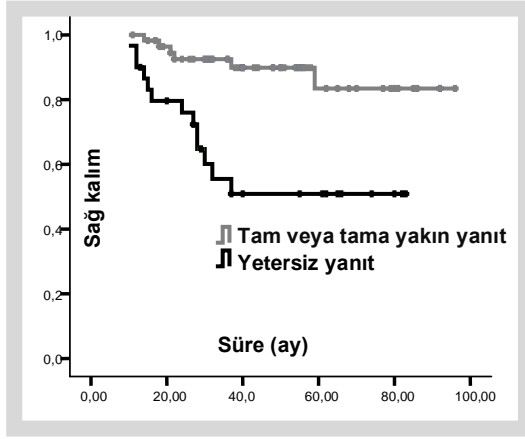
Hasta grubu	BT yanıtı	Remisyon	Erken nüks	Geç nüks	Yanıtız	Toplam	Duyarlılık	Özgünlük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	Tam veya tama yakın yanıt	47 (%81)	5 (%8,6)	5 (%8,6)	1 (%1,8)	58 (%100)	%57,7	%75,8	%70,5	%50	%81	p=0,0025
	Yetersiz yanıt	15 (%50)	1 (%3,3)	2 (%6,6)	12 (%40)	30 (%100)						
Tanı süreci	Tam veya tama yakın yanıt	42 (%80,8)	4 (%7,7)	5 (%9,6)	1 (%1,9)	52 (%100)	%52,4	%76,4	%69,7	%45,8	%80,8	p=0,0159
	Yetersiz yanıt	13 (%54,2)	0 (%0)	1 (%4,2)	10 (%41,7)	24 (%100)						
Nüks süreci	Tam veya tama yakın yanıt	5 (%83,3)	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%100)	%80	%71,4	%75	%66,7	%83,3	p=0,2424
	Yetersiz yanıt	2 (%33,3)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	6 (%100)						
Hodgkin	Tam veya tama yakın yanıt	21 (%95,5)	1 (%4,5)	0 (%0)	0 (%0)	22 (%100)	%87,5	%75	%77,8	%50	%95,5	p=0,0053
	Yetersiz yanıt	7 (%50)	1 (%7,1)	1 (%7,1)	5 (%35,7)	14 (%100)						
Hodgkin dışı	Tam veya tama yakın yanıt	26 (%72,2)	4 (%11,1)	5 (%13,9)	1 (%2,8)	36 (%100)	%44,4	%76,5	%65,4	%50	%72,2	p=0,12
	Yetersiz yanıt	8 (%50)	0 (%0)	1 (%6,3)	7 (%43,8)	16 (%100)						

Hastaların tedavi sonrası BT ile yapılan yanıt değerlendirmeleri sonrası son durumları irdelendirildiğinde; tam veya tama yakın yanıtılılarda, 47 (%81) hastada kalıcı remisyon durumunun devam ettiği, 2 (%3,5) hastada aktif hastalık varlığı, 3 (%5,2) hastada takip dışı durum, 6 (%10,3) hastada ise eksitus görüldü. Yetersiz yanıt görülen grupta ise; 14 (%46,7) hastada kalıcı remisyonun devamı, 3 (%5,8) hastada takip dışı durum, 13 (%43,3) hastada ise eksitus saptandı. Hastaların son durumları; takipsiz hastalar dahil edilmeyerek “sağ” ve “eksitus” olarak iki grupta değerlendirildiğinde tam veya tama yakın yanıtılılar ile yetersiz yanıtılılar arasında hayatta olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0002). BT ile yapılan yanıt değerlendirmeleri sonrasında hastaların son durumlarının duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları ile istatistiksel analizleri tanırlara ve değerlendirilen süreçlerine göre tablo-37’de özetlenmiştir.

Tablo-37: Bilgisayarlı Tomografi Yanıtlarına Göre Tedavi Sonrası Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum

Hasta grubu	BT yanıtı	Remisyon	Eksitus	Aktif hastalık	Takipsiz	Toplam	Duyarlılık	Özgünlük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	Tam veya tama yakın yanıt	47 (%81)	6 (%10,3)	2 (%3,5)	3 (%5,2)	58 (%100)	%68,4	%77,8	%75,6	%48,1	%89,1	p=0,0002
	Yetersiz yanıt	14 (%46,7)	13 (%43,3)	0 (%0)	3 (%10)	30 (%100)						
Tanı süreci	Tam veya tama yakın yanıt	43 (%82,7)	5 (%9,6)	1 (%1,9)	3 (%5,8)	52 (%100)	%61,5	%77,2	%74,3	%38,1	%89,8	p=0,0158
	Yetersiz yanıt	13 (%54,2)	8 (%33,3)	0 (%0)	3 (%12,5)	24 (%100)						
Nüks süreci	Tam veya tama yakın yanıt	4 (%66,7)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	0 (%0)	6 (%100)	%83,3	%83,3	%83,3	%83,3	%83,3	p=0,0801
	Yetersiz yanıt	1 (%16,7)	5 (%83,3)	0 (%0)	0 (%0)	6 (%100)						
Hodgkin	Tam veya tama yakın yanıt	17 (%77,3)	1 (%4,5)	1 (%4,5)	3 (%13,6)	22 (%100)	%88,9	%78,3	%81,3	%61,5	%94,7	p=0,0009
	Yetersiz yanıt	5 (%35,7)	8 (%57,1)	0 (%0)	1 (%7,1)	14 (%100)						
Hodgkin dışı	Tam veya tama yakın yanıt	30 (%83,3)	5 (%13,9)	1 (%2,8)	0 (%0)	36 (%100)	%50	%77,5	%72	%35,7	%86,1	p=0,0832
	Yetersiz yanıt	9 (%56,3)	5 (%31,3)	0 (%0)	2 (%12,5)	16 (%100)						

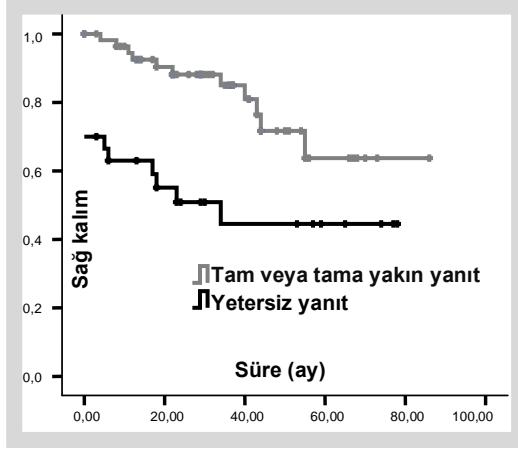
Değerlendirilen süreçteki sağ kalımlar değerlendirildiğinde; süreçteki ortalama tahmini sağ kalım süreleri tam veya tama yakın yanıt alınan hastalarda (n=58) 86,28±3,78 ay (%95 güven aralığı=78,86-93,67), yetersiz yanıt alınan hastalarda (n=30) 53,48±6 ay (%95 güven aralığı=41,7-65,26) olarak hesaplandı. Her iki tedavi yanıtı arasında ortalama süreçteki toplam sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,000). Hastalardaki BT yanıtlarına göre değerlendirilen süreç içindeki toplam sağ kalım eğrisi şekil-9'da gösterilmektedir.



Şekil-9: BT'deki Tedavi Yanıtına Göre Değerlendirilen Süreçteki Toplam Sağ Kalımlar

Hodgkin lenfomalar için yanıtlar değerlendirildiğinde süreçteki ortalama tahmini toplam sağ kalım süreleri; tam veya tama yakın yanıt alınan hastalarda (n=22) $72,72 \pm 3,18$ ay (%95 güven aralığı=71,47-83,96), yetersiz yanıt alınan Hodgkin lenfomalarda (n=14) $43,15 \pm 6,6$ ay (%95 güven aralığı=30,1-56,20) olarak hesaplandı. Hodgkin lenfomalardaki BT yanıtları arasında ortalama süreçteki toplam sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001). Hodgkin dışı lenfomalarda ise süreçteki ortalama tahmini toplam sağ kalım süreleri; tam veya tama yakın yanıtli Hodgkin dışı lenfomalarda (n=36) $82,09 \pm 5,87$ ay (%95 güven aralığı=70,57-93,61), yetersiz yanıtli Hodgkin dışı lenfomalarda (n=16) $60,8 \pm 8,18$ ay (%95 güven aralığı=44,75-76,85) olarak hesaplandı. Hodgkin dışı lenfomalardaki BT yanıtları arasında ortalama süreçteki toplam sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,124).

Hastalardaki olaysız sağ kalımlar BT yanıtlarına göre değerlendirildiğinde tahmini ortalama olaysız sağ kalım süreleri; tam veya tama yakın yanıt alınanlarda (n=58) $67,43 \pm 4,81$ ay (%95 güven aralığı=58-76,86), yetersiz yanıtli hastalarda (n=30) $39,63 \pm 6,89$ ay (%95 güven aralığı=26,11-53,15) olarak hesaplandı. Tüm hastalar için, gözlenen BT yanıtları arasında ortalama olaysız sağ kalımlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001). Hastalardaki BT yanıtlarına göre ortalama olaysız sağ kalım eğrisi şekil-10'da gösterilmektedir.



Şekil-10: BT'deki Tedavi Yanıtına Göre Olaysız Sağ Kalımlar

Hodgkin lenfomalar için BT yanıtına göre olaysız sağ kalımlar değerlendirildiğinde; ortalama tahmini olaysız sağ kalım süreleri; tam veya tama yanıtlı Hodgkin lenfomalarda (n=22) $67,04 \pm 2,88$ ay (%95 güven aralığı=61,4-72,7), yetersiz yanıtlı Hodgkin lenfomalarda (n=14) $33,09 \pm 8,42$ ay (%95 güven aralığı=16,6-49,6) olarak hesaplandı. Hodgkin lenfomalarda tedavi yanıtlarına göre ortalama olaysız sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Hodgkin dışı lenfomalarda ortalama tahmini olaysız sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde; tam veya tama yakın yanıtlı Hodgkin dışı lenfomalarda (n=36) $59,32 \pm 6,4$ ay (%95 güven aralığı 46,78-71,86), yetersiz yanıtlı Hodgkin dışı lenfomalarda (n=16) $40,46 \pm 9,24$ ay (%95 güven aralığı=22,34-58,58) olarak hesaplandı. Hodgkin dışı lenfomalarda her iki yanıt arasında ortalama olaysız sağ kalım süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,103$). Bilgisayarlı tomografinin hastalardaki mortaliteyi, nüksü, tedavi direncini ve sağ kalımı göstermedeki etkinliği tablo-38'da özetlenmiştir.

Tablo-38: Bilgisayarlı Tomografinin Lenfomada Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği

Hasta grubu	BT yanıtı	Hasta sayısı (n, %)	Eksitus sayısı (n, %)	p değeri	Olay sayısı (n, %)	p değeri	Genel SK (ay)	p değeri	Olaysız SK (ay)	p değeri	Genel SK oranları	Olaysız SK oranları
Tüm hastalar	Tam ve tama yakın yanıt	58 (%66)	6 (%10,3)	p=0,0002	11 (%19)	p=0,0025	86,3±3,8	p=0,000	67,4±5	p=0,001	2 yıl-SK= %92,5 5 yıl-SK= %83,4	2 yıl-OSK= %88,2 5 yıl-OSK= %63,7
	Yetersiz yanıt	30 (%34)	13 (%43,3)		15 (%50)		53,5±6		39,6±6,9		2 yıl-SK= %76 5 yıl-SK= %51	2 yıl-OSK= %50,9 5 yıl-OSK= %44,5
Hodgkin	Tam ve tama yakın yanıt	22 (%61)	1 (%4,5)	p=0,0009	1 (%4,5)	p=0,0053	72,7±3,2	p=0,001	67±2,9	p=0,001	5 yıl-SK= %94,4	5 yıl-OSK= %95,2
	Yetersiz yanıt	14 (%39)	8 (%57,1)		7 (%50)		43,2±6,6		33,1±8,4		2 yıl-SK= %85,7 5 yıl-SK= %34,6	5 yıl-OSK= %46,3
Hodgkin dışı	Tam ve tama yakın yanıt	36 (%69)	5 (%13,9)	p=0,0832	10 (27,8)	p=0,12	82,1±5,9	p=0,124	59,3±6,4	p=0,103	2 yıl-SK= %91,2 5 yıl-SK= %74,6	2 yıl-OSK= %84,1 5 yıl-OSK= %46,8
	Yetersiz yanıt	16 (%31)	5 (%31,2)		8 (%50)		60,8±8,2		40,5±9,2		5 yıl-SK= %67,3	2 yıl-OSK= %55 5 yıl-OSK= %44

2.5. Hastalarda, Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG-PET/BT'nin Etkinliği

Tedavi sonu FDG-PET/BT ile değerlendirilen 88 lenfoma hastasında, FDG-PET/BT ışığında yapılan klinik yorum doğrultusunda kabul edilen yanıtların ve tutulum yerlerinden bağımsız olarak kısmen nicel bir değer olan SUV_{max} değerine göre kabul edilen yanıtların etkinlikleri incelendi.

2.5.A. Hastalarda, FDG-PET/BT ve Klinik Yorum ile Karar Verilen Yanıtların Etkinliği

Hastaların tedavi sonu FDG-PET/BT sonuçları ile klinik olarak karar verilen yanıtları; tam, kısmi, stabil yanıt ve yanıtsız olarak değerlendirildi. Kısmi ve stabil yanıt ile yanıtsızlık durumu yetersiz yanıt olarak tanımlandı. Hastalar tam yanıt ile yetersiz yanıt olarak 2 grupta değerlendirildi.

Hastaların tedavi sonrası FDG-PET/BT sonuçları ile klinik olarak karar verilen yanıtlarına göre izlemleri irdelendiğinde; tam yanıtlu grupta; 56 (%84,8) hastada kalıcı remisyon, 5 (%7,6) hastada erken nüks, 5 (%7,6) hastada geç nüks saptandı. Yanıtsızlık görülmedi. Yetersiz yanıt alınan grupta ise; 6 (%27,3) hastada kalıcı remisyon, 1 (%4,5) hastada erken nüks,

2 (%9,1) hastada geç nüks, 13 (%59,1) hastada yanıtızlık görüldü. Tam yanıt ile yetersiz yanıt veren hastalar kalıcı remisyonunda olma durumu ve nüks/yanıtızlık durumu (olay) olarak iki grup olarak ayrıldığında; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0001). FDG-PET/BT ile beraber klinik değerlendirme sonrasında hastaların izlemlerinin duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları ile istatistiksel analizleri tanılarına ve değerlendirilen süreçlerine göre tablo-39'da özetlenmiştir.

Tablo-39: FDG-PET/BT ile Beraber Klinik Değerlendirme Sonrası Kabul Edilen Yanıtı Göre Tedavi Sonrası Değerlendirilen Süreçteki İzlem

Hasta grubu	Kabul edilen yanıt	Remisyon	Erken nüks	Geç nüks	Yanıtız	Toplam	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	Tam yanıt	56 (%84,8)	5 (%7,6)	5 (%7,6)	0 (%0)	66 (%100)	%68,4	%87	%83	%59,1	%90,9	p=0,0001
	Yetersiz yanıt	6 (%27,3)	1 (%4,5)	2 (%9,1)	13 (%59,1)	22 (%100)						
Tanı süreci	Tam yanıt	50 (%84,7)	4 (%6,8)	5 (%8,5)	0 (%0)	59 (%100)	%57,1	%90,9	%81,6	%70,6	%84,7	p=0,0001
	Yetersiz yanıt	5 (%29,4)	0 (%0)	1 (%5,9)	11 (%64,7)	17 (%100)						
Nüks süreci	Tam yanıt	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	%80	%85,7	%83,3	%80	%85,7	P=0,072
	Yetersiz yanıt	1 (%20)	1 (%20)	1 (%20)	2 (%40)	5 (%100)						
Hodgkin	Tam yanıt	25 (%96,2)	1 (%3,8)	0 (%0)	0 (%0)	26 (%100)	%87,5	%89,3	%88,9	%70	%96,2	p=0,0001
	Yetersiz yanıt	3 (%30)	1 (%10)	1 (%10)	5 (%50)	10 (%100)						
Hodgkin dışı	Tam yanıt	31 (%77,5)	4 (%10)	5 (%12,5)	0 (%0)	40 (%100)	%50	%91,2	%76,9	%75	%77,5	p=0,002
	Yetersiz yanıt	3 (%25)	0 (%0)	1 (%8,3)	8 (%66,7)	12 (%100)						

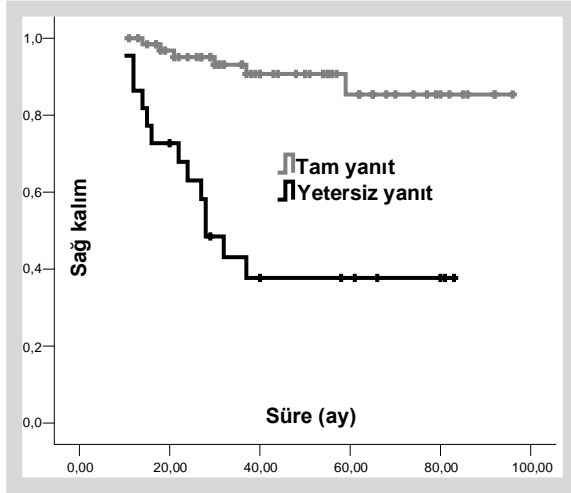
Hastaların tedavi sonrası FDG-PET/BT sonuçları ile klinik olarak karar verilen yanıtlarına göre son durumları irdelendirildiğinde; tam yanıtılılarda, 54 (%81,8) hastada kalıcı remisyon durumunun devam ettiği, 2 (%3) hastada aktif hastalık varlığı, 4 (%6,1) hastada takip dışı durum, 6 (%9,1) hastada ise eksitus görüldü. Yetersiz yanıt görülen grupta ise; 7 (%31,8) hastada kalıcı remisyonun devamı, 2 (%9,1) hastada takip dışı durum, 13 (%59,1) hastada ise eksitus saptandı. Hastaların son durumları; takipsiz hastalar dahil edilmeyerek “sağ” ve “eksitus” olarak iki grupta değerlendirildiğinde tam yanıtılılar ile yetersiz yanıtılılar arasında hayatta olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0001). FDG-

PET/BT ile beraber klinik değerlendirme sonrasında hastaların son durumlarının duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları ile istatistiksel analizleri tanılara ve değerlendirilen süreçlerine göre tablo-40'de özetlenmiştir.

Tablo-40: FDG-PET/BT ile Beraber Klinik Değerlendirme Sonrası Kabul Edilen Yanıtı Göre Tedavi Sonrası Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum

Hasta grubu	BT yanıtı	Remisyon	Eksitus	Aktif hastalık	Takipsiz	Toplam	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	P değeri
Tüm hastalar	Tam yanıt	54 (%81,8)	6 (%9,1)	2 (%3)	4 (%6,1)	66 (%100)	%68,4	%87	%83	%59,1	%90,9	p=0,0001
	Yetersiz yanıt	7 (%31,8)	13 (%59,1)	0 (%0)	2 (%9,1)	22 (%100)						
Tanı süreci	Tam yanıt	49 (%83,1)	5 (%8,5)	1 (%1,7)	4 (%6,8)	59 (%100)	%61,5	%85,7	%81,6	%47,1	%91,5	p=0,0005
	Yetersiz yanıt	7 (%41,2)	8 (%47,1)	0 (%0)	2 (%11,8)	17 (%100)						
Nüks süreci	Tam yanıt	5 (%71,4)	1 (%14,3)	1 (%14,3)	0 (%0)	7 (%100)	83,3%	%100	%91,7	%100	%85,7	p=0,0152
	Yetersiz yanıt	0 (%0)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)						
Hodgkin	Tam yanıt	21 (%80,8)	1 (%3,8)	1 (%3,8)	3 (%11,5)	26 (%100)	%88,9	%92,6	%91,7	%80	%96,2	p=0,0001
	Yetersiz yanıt	1 (%10)	8 (%80)	0 (%0)	1 (%10)	10 (%100)						
Hodgkin dışı	Tam yanıt	33 (%82,5)	5 (%12,5)	1 (%2,5)	1 (%2,5)	40 (%100)	%50	%83,3	%76,9	%41,7	%87,5	p=0,0388
	Yetersiz yanıt	6 (%50)	5 (%41,7)	0 (%0)	1 (%8,3)	12 (%100)						

Değerlendirilen süreçteki sağ kalımlar değerlendirildiğinde; süreçteki ortalama tahmini sağ kalım süreleri tam yanıt alınan hastalarda (n=66) $87,47 \pm 3,32$ ay (%95 güven aralığı=80,95-94), yetersiz yanıt alınan hastalarda (n=22) $44,86 \pm 6,7$ ay (%95 güven aralığı=31,75-57,98) olarak hesaplandı. Her iki tedavi yanıtı arasında ortalama süreçteki toplam sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,000). Hastalardaki FDG-PET/BT ile beraber klinik değerlendirme yanıtlarına göre toplam sağ kalım eğrisi şekil-11'de gösterilmektedir.

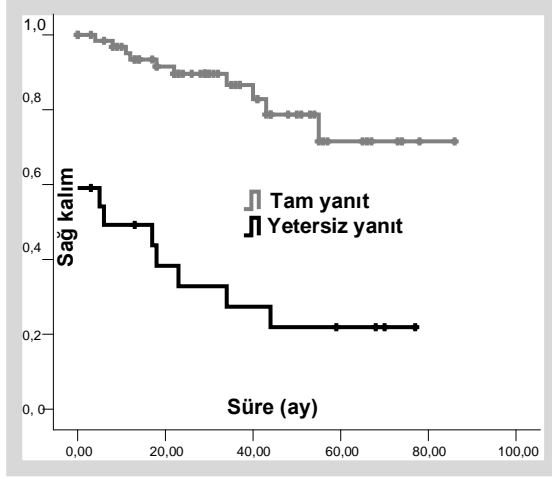


Şekil-11: Lenfomalarda Kabul Edilen Yanıtta Göre Değerlendirilen Süreçteki Toplam Sağ Kalımlar

Hodgkin lenfomalar için yanıtlar değerlendirildiğinde süreçteki ortalama tahmini toplam sağ kalım süreleri; tam veya tama yakın yanıt alınan hastalarda (n=22) $76,55 \pm 2,39$ ay (%95 güven aralığı=71,870-81,23), yetersiz yanıt alınan Hodgkin lenfomalarda (n=10) $31,94 \pm 6,33$ ay (%95 güven aralığı=19,53-44,35) olarak hesaplandı. Hodgkin lenfomalardaki kabul edilen klinik yanıtları arasında ortalama süreçteki toplam sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,000). Hodgkin dışı lenfomalarda ise süreçteki ortalama tahmini toplam sağ kalım süreleri; tam yanıtli Hodgkin dışı lenfomalarda (n=40) $83,27 \pm 5,39$ ay (%95 güven aralığı=72,67-93,85), yetersiz yanıtli Hodgkin dışı lenfomalarda (n=12) $54,66 \pm 9,72$ ay (%95 güven aralığı=35,62-73,71) olarak hesaplandı. FDG-PET/BT ile beraber klinik değerlendirme yanıtlarına göre Hodgkin dışı lenfomalarda ortalama süreçteki toplam sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,027).

Hastalar tedavi sonrası FDG-PET/BT sonuçları ile klinik olarak karar verilen yanıtlarına göre değerlendirildiğinde tahmini ortalama olaysız sağ kalım süreleri; tam yanıt alınanlarda (n=66) $71,1 \pm 4,24$ ay (%95 güven aralığı=62,8-79,4), yetersiz yanıtli hastalarda (n=22) $24,83 \pm 6,7$ ay (%95 güven aralığı=11,6-38) olarak hesaplandı. Tüm hastalar için, yanıtlar arasında ortalama olaysız sağ kalımlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,000). Hastalar, FDG-PET/BT ile beraber klinik

değerlendirme yanıtlarına göre ortalama olaysız sağ kalım eğrisi şekil-12’de gösterilmektedir.



Şekil-12: Lenfomalarda Kabul Edilen Yanıtı Göre Değerlendirilen Süreçteki Olaysız Sağ Kalımlar

Hodgkin lenfomalar için FDG-PET/BT ile beraber klinik değerlendirmeye göre olaysız sağ kalımlar değerlendirildiğinde; ortalama tahmini olaysız sağ kalım süreleri; tam yanıtlı Hodgkin lenfomalarda (n=26) ay $64,64 \pm 2,31$ (%95 güven aralığı=60,1-69,17), yetersiz yanıtlı Hodgkin lenfomalarda (n=10) $18,06 \pm 9,3$ ay (%95 güven aralığı=0-36,3) olarak hesaplandı. Hodgkin lenfomalarda tedavi yanıtlarına göre ortalama olaysız sağ kalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,000). Hodgkin dışı lenfomalarda ortalama tahmini olaysız sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde; tam yanıtlı Hodgkin dışı lenfomalarda (n=40) $63,41 \pm 6,16$ ay (%95 güven aralığı 46,78-71,86), yetersiz yanıtlı Hodgkin dışı lenfomalarda (n=16) $63,41 \pm 6,16$ ay (%95 güven aralığı=51,33-75,49) olarak hesaplandı. Hodgkin dışı lenfomalarda her iki yanıt arasında ortalama olaysız sağ kalım süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,003). FDG-PET/BT ile beraber yapılan klinik yorumun hastalarımızdaki mortaliteyi, nüksü, tedavi direncini ve sağ kalımı göstermedeki etkinliği tablo-41’de özetlenmiştir.

Tablo-41: FDG-PET/BT ile Beraber Klinik Değerlendirme Sonrası Kabul Edilen Yanıt

Hasta grubu	Kabul edilen yanıt	Hasta sayısı (n, %)	Eksitus sayısı (n, %)	p değeri	Olay sayısı (n, %)	p değeri	Genel SK (ay)	p değeri	Olaysız SK (ay)	p değeri	Genel SK oranları	Olaysız SK oranları
Tüm hastalar	Tam yanıt	66 (%100)	6 (%9,1)	p=0,0001	10 (%15,2)	p=0,0001	87,47±3,3	p=0,000	71,1±4,2	p=0,000	2 yıl-SK= %95,1 5 yıl-SK= %85,4	2 yıl-OSK= %89,6 5 yıl-OSK= %71,5
	Yetersiz yanıt	22 (%100)	13 (%59,1)		16 (%72,7)		44,86±6,7		24,83±6,7		2 yıl-SK= %63 5 yıl-SK= %37,7	2 yıl-OSK= %33 4 yıl-OSK= %22
Hodgkin	Tam yanıt	26 (%100)	1 (%3,8)	p=0,0001	1 (%3,8)	p=0,0001	76,55±2,4	p=0,000	64,64±2,3	p=0,000	2 yıl-SK= %100 5 yıl-SK= %95	2 ve 5 yıl OSK= %96
	Yetersiz yanıt	10 (%100)	8 (%80)		7 (%70)		31,94±6,3		18,06±9,3		2 yıl-SK= %69 5 yıl-SK= %11	2 yıl-OSK= %18
Hodgkin dışı	Tam yanıt	40 (%100)	5 (%12,5)	p=0,002	9 (%22,5)	p=0,002	83,27±5,4	p=0,027	63,4±6,2	p=0,003	2 yıl-SK= %92 5 yıl-SK= %77	2 yıl-OSK= %85,5 5 yıl-OSK= %55,7
	Yetersiz yanıt	12 (%100)	5 (%41,7)		9 (%75)		54,66±9,7		28,66±9		2 yıl-SK= %58,3	1 yıl-OSK= %50 2 yıl-OSK= %33

2.5.B. Hastalarda, Tedavi Sonu FDG-PET/BT'deki Rezidü SUV_{max} Değerinin Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği

Tedavi sonu FDG-PET/BT'lerde görülen rezidü tutulumlarının anatomik yerlerinden bağımsız olarak kısmen nicel olarak ifade edildiği SUV_{max} değerlerinin yanıtı değerlendirmedeki etkinlikleri incelendi. FDG-PET/BT tetkik raporlarının yorumunda ifade edilen malignite ilişkili olmayan ve minimal olan tutulumlar, birçok çalışmada sınır SUV_{max} olarak kullanılan 2,5 olarak kabul edildi. Hastalar, tedavi sonu FDG-PET/BT tetkiklerinde rezidü tutulum olmamasına veya SUV_{max} değerinin ≤2,5, ≤4, ≤6 olmasına göre değerlendirildi.

2.5.B.1. Hastalarda, Tedavi Sonu FDG-PET/BT'deki Rezidü Varlığının Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği

Hastaların tedavi sonrası yanıtı değerlendirmek amacı ile çekilen FDG-PET/BT'lerinde SUV değerinden bağımsız herhangi bir rezidü tutulum varlığına göre gruplandırıldığında; 52 (%59,1) hastada rezidü tutulum görülürken, 36 (%40,9) hastada hiç bir rezidü tutulum görülmedi. Rezidü

tutulmuş gözlenen hastaların 22'si (%42,3) Hodgkin lenfoma, 30'u (%57,7) Hodgkin dışı lenfoma idi. Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar arasında rezidü tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,7484$).

Hastaların tedavi sonrası izlemleri değerlendirildiğinde rezidü tutulumu olmayan grupta; 30 (%83,3) hastada kalıcı remisyon, 2 (%5,6) hastada erken nüks, 4 (%11,1) hastada geç nüks gözlenirken yanıtız olgu saptanmadı. Rezidü tutulumu olan grupta ise 32 (%61,5) hastada kalıcı remisyon, 4 (%7,7) hastada erken nüks, 3 (%5,8) hastada geç nüks, 13 (%25) hastada yanıtızlık görüldü. FDG-PET/BT'de rezidü varlığına göre hastalar kalıcı remisyonda olma durumu ve nüks/yanıtızlık durumu olarak iki grup olarak ayrıldığında; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0276$). Hastaların son durumları değerlendirildiğinde; rezidü tutulumu olmayan grupta, 28 (%77,8) hastanın kalıcı remisyon durumunun devam ettiği, 1 (%2,8) hastanın aktif hastalık ile takipte olduğu, 3 (%8,3) hastanın takipsiz olduğu, 4 (%11,1) hastanın ise eksitus olduğu görüldü. Rezidü tutulumu olan grupta ise; 33 (%63,5) hastada kalıcı remisyonun devamı, 1 (%1,9) hastada aktif hastalıkla takip, 3 (%5,8) hastada takip dışı durum, 15 (%28,8) hastada ise eksitus saptandı. Hastaların son durumları; takipsiz hastalar dahil edilmeyerek "sağ" ve "eksitus" olarak iki grupta değerlendirildi. FDG-PET/BT'de rezidü varlığı, hastaların son durumlarında hayatta olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,0931$). Tedavi sonrası FDG-PET/BT'deki rezidü varlığına göre hastaların izlemleri ve son durumları; duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları ile istatistiksel analizleri tanılara ve değerlendirilen süreçlerine göre tablo-42 ve tablo-43'de belirtilmiştir.

Tablo-42: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Varlığına Göre Değerlendirilen Süreçteki İzlem

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Remisyon	Erken nüks	Geç nüks	Yanıtız	Toplam	Duyarlılık	Özgünlük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	Yok	30 (%83,3)	2 (%5,6)	4 (%11,1)	0 (%0)	36 (%100)	%76,9	%48,4	%56,8	%38,5	%83,3	p=0,0276
	Var	32 (%61,5)	4 (%7,7)	3 (%5,8)	13 (%25)	52 (%100)						
Tanı süreci	Yok	28 (%82,4)	2 (%5,9)	4 (%11,8)	0 (%0)	34 (%100)	%71,4	%50,9	%56,6	%35,7	%82,4	p=0,08
	Var	27 (%64,3)	2 (%4,8)	2 (%4,8)	11 (%26,2)	42 (%100)						
Nüks süreci	Yok	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	%100	%28,6	%58,3	%50	%100	p=0,47
	Var	5 (%50)	2 (%20)	1 (%10)	2 (%20)	10 (%100)						
Hodgkin	Yok	14 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	14 (%100)	%100	%50	%61,1	%36,4	%100	p=0,0132
	Var	14 (%63,6)	2 (%9,1)	1 (%4,5)	5 (22,7)	22 (%100)						
Hodgkin dışı	Yok	16 (%72,7)	2 (%9,1)	4 (%18,2)	0 (%0)	22 (%100)	%66,7	%47,1	%53,8	%40	%72,7	p=0,3405
	Var	18 (%60)	2 (%6,7)	2 (%6,7)	8 (%26,7)	30 (%100)						

Tablo-43: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Varlığına Göre Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Remisyon	Erken nüks	Geç nüks	Yanıtız	Toplam	Duyarlılık	Özgünlük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	Yok	28 (%77,8)	4 (%11,1)	1 (%2,8)	3 (%8,3)	36 (%100)	%78,9	%46	%53,7	%30,6	%87,9	p=0,0931
	Var	33 (%63,5)	15 (%28,8)	1 (%1,9)	3 (%5,8)	52 (%100)						
Tanı süreci	Yok	27 (%79,4)	3 (%8,8)	1 (%2,9)	3 (%8,8)	34 (%100)	%76,9	%49,1	%54,3	%25,6	%90,3	p=0,1625
	Var	29 (%69)	10 (%23,8)	0 (%0)	3 (%7,1)	42 (%100)						
Nüks süreci	Yok	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	%83,3	%16,7	%50	%50	%50	p=1
	Var	4 (%40)	5 (%50)	1 (%10)	0 (%0)	10 (%100)						
Hodgkin	Yok	10 (%71,4)	1 (%7,1)	0 (%0)	3 (%21,4)	14 (%100)	%88,9	%43,5	%56,3	%38,1	%90,9	p=0,1871
	Var	12 (%54,5)	8 (%36,4)	1 (%4,5)	1 (%4,5)	22 (%100)						
Hodgkin dışı	Yok	18 (%81,8)	3 (%13,6)	1 (%4,5)	0 (%0)	22 (%100)	%70	%47,5	%52	%25	%86,4	p=0,5215
	Var	21 (%70)	7 (%23,3)	0 (%0)	2 (%6,7)	30 (%100)						

Rezidü varlığına göre FDG-PET/BT'nin mortaliteyi, nüksü, tedavi direncini ve sağ kalımı göstermedeki etkinliği tablo-44'de özetlenmiştir.

Tablo-44: Lenfomada, Rezidü Varlığına Göre FDG-PET/BT'nin Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Hasta sayısı (n, %)	Eksitus sayısı (n, %)	p değeri	Olay sayısı (n, %)	p değeri	Genel SK (ay)	p değeri	Olaysız SK (ay)	p değeri	Genel SK oranları	Olaysız SK oranları
Tüm hastalar	Yok	36 (%100)	4 (%11,1)	p=0,0931	6 (%16,7)	p=0,0276	77±3,7	p=0,046	64,5±4,5	p=0,018	2 yıl-SK= %94 5 yıl-SK= %82,9	2 yıl-OSK= %87,1 5 yıl-OSK= %71,1
	Var	52 (%100)	15 (%28,8)		20 (%38,5)		71,8±5,2		51,7± 5,7		2 yıl-SK= %82 5 yıl-SK= %66,7	2 yıl-OSK= %66,9 5 yıl-OSK= %49,9
Hodgkin	Yok	14 (%100)	1 (%7,1)	p=0,1871	0 (%0)	p=0,0132	72,7±4	p=0,045	38,7±5,6	p=0,011	5 yıl-SK= %90,9	-
	Var	22 (%100)	8 (%36,4)		8 (%36,4)		56,1±6,7		44,1±7,2		2 yıl-SK= %85,7 5 yıl-SK= %54,3	2 yıl-OSK= %59
Hodgkin dışı	Yok	22 (%100)	3 (%13,6)	p=0,5215	6 (%27,3)	p=0,3405	73,7±5,8	p=0,395	56,5±6,6	p=0,359	2 yıl-SK= %90,4 5 yıl-SK= %72,3	2 yıl-OSK= %79 5 yıl-OSK= %52
	Var	30 (%100)	7 (%23,3)		12 (%40)		62,2±8,5		51,7±7,2		2 yıl-SK= %79,2 4 yıl-SK= %74,6	2 yıl-OSK= %72 4 yıl-OSK= %46,6

2.5.B.2. Hastalarda, Rezidü SUV_{max} Sınırı ≤2,5 Kabul Edildiğinde Tedavi Sonu FDG-PET/BT'nin Yanıt Değerlendirmedeki Etkinliği

Tedavi sonrası FDG-PET/BT'de rezidü tutulumun SUV ≤2,5 ve >2,5 olmasına göre hastaların izlemleri değerlendirildiğinde; SUV ≤2,5 rezidü tutulumu olan 55 hastanın 46'sının (%83,6) kalıcı remisyonda olduğu, 4'ünde (%7,3) erken nüks ve 5'inde (%9,1) geç nüks geliştiği ve yanıtız olgu saptanmadığı gözlemlendi. Tedavi sonunda SUV >2,5 rezidüsü olan 33 hastanın ise 16'sında (%48,5) kalıcı remiyon, 2'sinde (%6,1) erken nüks, 2'sinde (%6,1) geç nüks, 13'ünde (%39,4) yanıtızlık gözlemlendi. FDG-PET/BT'de rezidü SUV değerinin ≤2,5 ve >2,5 olmasına göre hastalar kalıcı remisyonda olma durumu ve nüks/yanıtızlık durumu olarak 2 grup olarak ayrıldığında; 2 grup arasında istatistiksel olan anlamlı fark saptandı (p=0,0005). Hastaların son durumları değerlendirildiğinde; tedavi sonunda SUV ≤2,5 rezidü tutulumu

olan 55 hastanın 43'ünde (%78,2) kalıcı remisyondaki devamı, 2'sinde (%3,6) aktif hastalıkla takip, 4'ünde (%7,3) takip dışı durum gözlenirken 6 (%10,9) hastanın eksitus olduğu saptandı. Tedavi sonunda SUV >2,5 olan 33 hastanın ise 18'inde (%54,5) kalıcı remisyondaki devamı, 2'sinde (%6,1) takip dışı durum gözlenirken 13 (%39,4) hastanın eksitus olduğu saptandı. Hastaların son durumları; takipsiz hastalar dahil edilmeyerek "sağ" ve "eksitus" olarak iki grupta değerlendirildiğinde; FDG-PET/BT'de rezidü SUV değerinin $\leq 2,5$ ve $> 2,5$ olmasına göre hastaların son durumlarında hayatta olup olmama durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahipti ($p=0,0017$). Tedavi sonrası FDG-PET/BT'deki rezidü tutulum sınırı $\leq 2,5$ kabul edildiğinde hastaların izlemleri ve son durumları; duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları ile istatistiksel analizleri tablo-45 ve tablo-46'da tanılara ve değerlendirilen süreçlerine göre belirtilmiştir. Tedavi sonrası rezidü tutulum sınırı $\leq 2,5$ kabul edildiğinde FDG-PET/BT'nin mortaliteyi, nüksü, tedavi direncini ve sağ kalımı göstermedeki etkinliği ise tablo-47'de özetlenmiştir.

Tablo-45: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV $\leq 2,5$ Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki İzlem

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Remisyon	Erken nüks	Geç nüks	Yanıtız	Toplam	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	SUV $\leq 2,5$	46 (%83,6)	4 (%7,3)	5 (%9,1)	0 (%0)	55 (%100)	%65,4	%74,2	%71,6	%51,5	%83,6	p=0,0005
	SUV $> 2,5$	16 (%48,5)	2 (%6,1)	2 (%6,1)	13 (%39,4)	33 (%100)						
Tanı süreci	SUV $\leq 2,5$	40 (%87)	2 (%4,3)	4 (%8,7)	0 (%0)	46 (%100)	%71,4	%72,7	%72,4	%50	%87	p=0,0004
	SUV $> 2,5$	15 (%50)	2 (%6,7)	2 (%6,7)	11 (%36,7)	30 (%100)						
Nüks süreci	SUV $\leq 2,5$	6 (%66,7)	2 (%22,2)	1 (%11,1)	0 (%0)	9 (%100)	%40	%85,7	%66,7	%66,7	%66,7	p=0,5227
	SUV $> 2,5$	1 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%66,7)	3 (%100)						
Hodgkin	SUV $\leq 2,5$	24 (%88,9)	2 (%7,4)	1 (%3,7)	0 (%0)	27 (%100)	%62,5	%85,7	%80,6	%55,6	%88,9	p=0,0132
	SUV $> 2,5$	4 (%44,4)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%55,6)	9 (%100)						
Hodgkin dışı	SUV $\leq 2,5$	22 (%78,6)	2 (%7,1)	4 (%14,3)	0 (%0)	28 (%100)	%66,7	%64,7	%65,4	%50	%78,6	p=0,0309
	SUV $> 2,5$	12 (%50)	2 (%8,3)	2 (%8,3)	8 (%33,3)	24 (%100)						

Tablo-46: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV $\leq 2,5$ Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Remisyon	Eksitus	Aktif hastalık	Takipsiz	Toplam	Duyarlılık	Özgünlük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	SUV $\leq 2,5$	43 (%78,2)	6 (%10,9)	2 (%3,6)	4 (%7,3)	55 (%100)	%68,4	%71,4	%70,7	%41,9	%88,2	p=0,0017
	SUV $>2,5$	18 (%54,5)	13 (%39,4)	0 (%0)	2 (%6,1)	33 (%100)						
Tanı süreci	SUV $\leq 2,5$	38 (%82,6)	3 (%6,5)	1 (%2,2)	4 (%8,7)	46 (%100)	%76,9	%68,4	%70	%35,7	%92,9	p=0,0070
	SUV $>2,5$	18 (%60)	10 (%33,3)	0 (%0)	2 (%6,7)	30 (%100)						
Nüks süreci	SUV $\leq 2,5$	5 (%55,6)	3 (%33,3)	1 (%11,1)	0 (%0)	9 (%100)	%50	%100	%75	%100	%66,7	p=0,1818
	SUV $>2,5$	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%100)						
Hodgkin	SUV $\leq 2,5$	20 (%74,1)	3 (%11,1)	1 (%3,7)	3 (%11,1)	27 (%100)	%66,7	%91,3	%84,4	%75	%87,5	p=0,0021
	SUV $>2,5$	2 (%22,2)	6 (%66,7)	0 (%0)	1 (%11,1)	9 (%100)						
Hodgkin dışı	SUV $\leq 2,5$	23 (%82,1)	3 (%10,7)	1 (%3,6)	1 (%3,6)	28 (%100)	%70	%60	%62	%30,4	%88,9	p= 0,1777
	SUV $>2,5$	16 (%66,7)	7 (%29,2)	0 (%0)	1 (%4,2)	24 (%100)						

Tablo-47: Lenfomada, Rezidü Tutulum Sınırı SUV $\leq 2,5$ Kabul Edildiğinde FDG-PET/BT'nin Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Hasta sayısı (n, %)	Eksitus sayısı (n, %)	p değeri	Olay sayısı (n, %)	p değeri	Genel SK (ay)	p değeri	Olaysız SK (ay)	p değeri	Genel SK oranları	Olaysız SK oranları
Tüm hastalar	SUV $\leq 2,5$	55 (%100)	6 (%10,9)	p=0,0017	9 (%16,4)	p=0,0005	85,9 \pm 3,8	p=0,003	64,4 \pm 3,7	p=0,000	2 yıl-SK= %94,3 5 yıl-SK= %83,5	2 yıl-OSK= %85,1 5 yıl-OSK= %73,5
	SUV $>2,5$	33 (%100)	13 (%39,4)		17 (%51,5)		63,2 \pm 6,2		41,5 \pm 7,1		2 yıl-SK= %75,4 5 yıl-SK= %58,2	2 yıl-OSK= %59,2 5 yıl-OSK= %35,3
Hodgkin	SUV $\leq 2,5$	27 (%100)	3 (%11,1)	p=0,0021	3 (%11,1)	p=0,0132	73,4 \pm 4	p=0,000	62,7 \pm 3,9	p=0,000	2 yıl-SK= %96 5 yıl-SK= %86	2 yıl-OSK= %87,2
	SUV $>2,5$	9 (%100)	6 (%66,7)		5 (%55,6)		32,4 \pm 4,4		18,6 \pm 7,2		2 yıl-SK= %76 5 yıl-SK= %19	2 yıl-OSK= %41,7
Hodgkin dışı	SUV $\leq 2,5$	28 (%100)	3 (%10,7)	p= 0,1777	6 (%21,4)	p=0,0309	84,1 \pm 6,5	p=0,138	60 \pm 5,8	p=0,099	2 yıl-SK= %92 5 yıl-SK= %76,9	2 yıl-OSK= %87,2
	SUV $>2,5$	24 (%100)	7 (%29,2)		12 (%50)		70,3 \pm 6,9		45,5 \pm 7,8		2 yıl-SK= %75 4 yıl-SK= %70	2 yıl-OSK= %41,7

2.5.B.3. Hastalarda, Rezidü SUV_{max} Sınırı ≤4 Kabul Edildiğinde Tedavi Sonu FDG-PET/BT'nin Yanıt Değerlendirmedeki Etkinliği

FDG-PET/BT'lerdeki rezidü tutulumun SUV_{max} ≤4 ve >4 olmasına göre hastalar gruplandırıldığında tedavi sonrası izlemlerinde, SUV_{max} ≤4 rezidüsü olan 63 hastanın 53'ünde (%84,1) kalıcı remisyon, 4'ünde (%6,3) erken nüks, 5'inde (%7,9) geç nüks, 1'inde (%1,6) yanıtızlık görüldü. Tedavi sonunda SUV >4 rezidüsü olan 25 hastanın ise 9'unda (%36) kalıcı remisyon, 2'sinde (%8) erken nüks, 2'sinde (%8) geç nüks görülürken 12'sinde (%48) yanıtızlık gözlemlendi. FDG-PET/BT'de rezidü SUV değerinin ≤4 ve >4 olmasına göre hastalar kalıcı remisyonda olma durumu ve nüks/yanıtızlık durumu olarak 2 grup olarak ayrıldığında; 2 grup arasında istatistiksel olan anlamlı fark saptandı (p=0,0001). Tedavi sonunda SUV ≤4 rezidü tutulumu olan 63 hastanın son durumları değerlendirildiğinde; 50 (%79,4) hastada kalıcı remisyonun devamı, 2 (%3,2) hastada aktif hastalıkla takip, 4 (%6,3) hastada takip dışı durum gözlenirken 7 (%11,1) hastada eksitus saptandı. Tedavi sonunda SUV >4 olan 25 hastanın ise; 11'inde (%44) kalıcı remisyonun devamı, 2'sinde (%8) takip dışı durum gözlenirken 12 (%48) hastada eksitus görüldü. Hastaların son durumları takipsiz hastalar çıkarıldığında "sağ" ve "eksitus" olarak iki grupta değerlendirildi. FDG-PET/BT'de rezidü SUV değerinin ≤4 veya >4 olmasının hastaların son durumlarında hayatta olup olmama durumunu belirlemede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip olduğu saptandı (p=0,0001). Tedavi sonrası FDG-PET/BT'deki rezidü tutulum sınırı ≤4 kabul edildiğinde hastaların izlemi ve son durumları; duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları ile istatistiksel analizleri tablo-48 ve tablo-49'da tanılara ve değerlendirilen süreçlerine göre belirtilmiştir. Tedavi sonrası rezidü tutulum sınırı ≤4 kabul edildiğinde FDG-PET/BT'nin mortaliteyi, nüksü, tedavi direncini ve sağ kalımı göstermedeki etkinliği ise tablo-50'de özetlenmiştir.

Tablo-48: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 4 Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki İzlem

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Remisyon	Erken nüks	Geç nüks	Yanıtız	Toplam	Duyarlılık	Özgünlük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	SUV ≤ 4	53 (%84,1)	4 (%6,3)	5 (%7,9)	1 (%1,6)	63 (%100)	%61,5	%85,5	%78,4	%64	%84,1	p=0,0001
	SUV >4	9 (%36)	2 (%8)	2 (%8)	12 (%48)	25 (%100)						
Tanı süreci	SUV ≤ 4	47 (%87)	2 (%3,7)	4 (%7,4)	1 (%1,9)	54 (%100)	%66,7	%85,5	%80,3	%63,6	%87	p=0,0001
	SUV >4	8 (%36,4)	2 (%9,1)	2 (%9,1)	10 (%45,5)	22 (%100)						
Nüks süreci	SUV ≤ 4	6 (%66,7)	2 (%22,2)	1 (%11)	0 (%0)	9 (%100)	%40	%85,7	%66,7	%66,7	%66,7	p=0,5227
	SUV >4	1 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%66,7)	3 (%100)						
Hodgkin	SUV ≤ 4	26 (%89,7)	2 (%6,9)	1 (%3,4)	0 (%0)	29 (%100)	%62,5	%92,9	%86,1	%71,4	%89,7	p=0,0026
	SUV >4	2 (%28,6)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%71,4)	7 (%100)						
Hodgkin dışı	SUV ≤ 4	27 (%79,4)	2 (%5,9)	4 (%11,8)	1 (%2,9)	34 (%100)	%61,1	%79,4	%73,1	%61,1	%79,4	p=0,0035
	SUV >4	7 (%38,9)	2 (%11,1)	2 (%11,1)	7 (%38,9)	18 (%100)						

Tablo-49: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 4 Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Remisyon	Eksitus	Aktif hastalık	Takipsiz	Toplam	Duyarlılık	Özgünlük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	SUV ≤ 4	50 (%79,4)	7 (%11,1)	2 (%3,2)	4 (%6,3)	63 (%100)	%63,2	%82,5	%78	%52,2	%88,1	p=0,0001
	SUV >4	11 (%44)	12 (%48)	0 (%0)	2 (%8)	25 (%100)						
Tanı süreci	SUV ≤ 4	45 (%83,3)	4 (%7,4)	1 (%1,9)	4 (%7,4)	54 (%100)	%69,2	%80,7	%78,6	%45	%92	p=0,0011
	SUV >4	11 (%50)	9 (%40,9)	0 (%0)	2 (%9,1)	22 (%100)						
Nüks süreci	SUV ≤ 4	5 (%55,6)	3 (%33,3)	1 (%11,1)	0 (%0)	9 (%100)	%50	%100	%75	%100	%66,7	p=0,1818
	SUV >4	0 (%0)	3 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%100)						
Hodgkin	SUV ≤ 4	22 (%75,9)	3 (%10,3)	1 (%3,4)	3 (%10,3)	29 (%100)	%66,7	%100	%90,6	%100	%88,5	p=0,0001
	SUV >4	0 (%0)	6 (%85,7)	0 (%0)	1 (%14,3)	7 (%100)						
Hodgkin dışı	SUV ≤ 4	28 (%82,4)	4 (%11,8)	1 (%2,9)	1 (%2,9)	34 (%100)	%60	%72,5	70%	%35,3	%87,9	p=0,1170
	SUV >4	11 (%61,1)	6 (%33,3)	0 (%0)	1 (%5,6)	18 (%100)						

Tablo-50: Lenfomada, Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 4 Kabul Edildiğinde FDG-PET/BT'nin Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Hasta sayısı (n, %)	Eksitus sayısı (n, %)	p değeri	Olay sayısı (n, %)	p değeri	Genel SK (ay)	p değeri	Olaysız SK (ay)	p değeri	Genel SK oranları	Olaysız SK oranları
Tüm hastalar	SUV ≤ 4	63 (%100)	7 (%11,1)	p=0,0001	10 (%15,9)	p=0,0001	85,9 \pm 3,6	p=0,000	71,5 \pm 4,2	p=0,000	2 yıl-SK= %93 5 yıl-SK= %83,6	2 yıl-OSK= %87,8 5 yıl-OSK= %74,9
	SUV >4	25 (%100)	12 (%48)		16 (%64)		56,3 \pm 7,3		31,1 \pm 6,6		2 yıl-SK= %71,6 5 yıl-SK= %48,2	2 yıl-OSK= %49,1 5 yıl-OSK= %24,6
Hodgkin	SUV ≤ 4	29 (%100)	3 (%10,3)	p=0,0001	3 (%10,3)	p=0,0026	74 \pm 3,8	p=0,000	63,2 \pm 3,7	p=0,000	2 yıl-SK= %96 5 yıl-SK= %87	2 yıl-OSK= %88
	SUV >4	7 (%100)	6 (%85,7)		7 (%71,4)		26,6 \pm 2,7		3,9 \pm 2,1		2 yıl-SK= %68,6 5 yıl-SK= %21,4	2 yıl-OSK= %21,4
Hodgkin dışı	SUV ≤ 4	34 (%100)	4 (%11,8)	p=0,1170	7 (%20,6)	p=0,0035	94 \pm 5,8	p=0,079	66,3 \pm 6,4	p=0,013	2 yıl-SK= %90,4 4 yıl-SK= %77,5	2 yıl-OSK= %83,4 5 yıl-OSK= %63,2
	SUV >4	18 (%100)	6 (%33,3)		11 (%61,1)		66,5 \pm 8,5		37,7 \pm 7,4		2 yıl-SK= %72 5 yıl-SK= %65	2 yıl-OSK= %59,8 5 yıl-OSK= %29,9

2.5.B.4. Hastalarda, Rezidü SUV_{max} Sınırı ≤ 6 Kabul Edildiğinde Tedavi Sonu FDG-PET/BT'nin Yanıt Değerlendirmedeki Etkinliği

Tedavi sonrası FDG-PET/BT'de rezidü SUV_{max} ≤ 6 ve >6 olmasına göre hastaların izlemleri değerlendirildiğinde; tedavi sonunda SUV_{max} ≤ 6 rezidü tutulumu olan 73 hastanın 58'inde (%79,5) kalıcı remisyona, 5'inde (%6,8) erken nüks, 6'sında (%8,2) geç nüks, 4'ünde (%5,5) yanıtızlık görüldü. Tedavi sonunda SUV_{max} >6 rezidü tutulumu olan 15 hastanın ise 4'ünde (%26,7) kalıcı remisyona, 1'inde (%6,7) erken nüks, 1'inde (%6,7) geç nüks görülürken, 9 (%60) hastada yanıtızlık gözlemlendi. FDG-PET/BT'de rezidü SUV_{max} değerinin ≤ 6 ve >6 olmasına göre hastalar kalıcı remisyona olma durumu ve nüks/yanıtızlık durumu olarak 2 grup olarak ayrıldığında; 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,0002). Tedavi sonunda SUV_{max} ≤ 6 rezidü tutulumu olan 73 hastanın son durumları değerlendirildiğinde; 54 (%74) hastada kalıcı remisyona devamı, 2 (%2,7) hastada aktif hastalıkla takip, 6 (%8,2) hastada takip dışı durum gözlemlenirken 11 (%15,1) hastanın eksitus olduğu saptandı. Tedavi sonunda SUV >6 rezidü tutulumu olan 15 hastanın son durumları değerlendirildiğinde ise; 7'sinde

(%46,7) kalıcı remisyonun devamı, 8'inde (%53,3) eksitus gözlemlendi. Hastaların son durumları; “sağ” ve “eksitus” olarak iki grupta değerlendirildiğinde FDG-PET/BT'de rezidü SUV değerinin ≤ 6 ve > 6 olmasına göre hastaların son durumlarında hayatta olup olmama durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,0022$). Tedavi sonrası FDG-PET/BT'deki rezidü tutulum sınırı ≤ 6 kabul edildiğinde hastaların izlemleri ve son durumları; duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları ile istatistiksel analizleri tablo-51 ve tablo-52'de tanılara ve değerlendirilen süreçlerine göre belirtilmiştir. Tedavi sonrası rezidü tutulum sınırı ≤ 6 kabul edildiğinde FDG-PET/BT'nin mortaliteyi, nüksü, tedavi direncini ve sağ kalımı göstermedeki etkinliği ise tablo-53'de özetlenmiştir.

Tablo-51: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 6 Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki İzlem

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Remisyon	Erken nüks	Geç nüks	Yanıtız	Toplam	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	SUV ≤ 6	58 (%79,5)	5 (%6,8)	6 (%8,2)	4 (%5,5)	73 (%100)	%42,3	%93,5	%78,4	%73,3	%79,5	p=0,0002
	SUV > 6	4 (%26,7)	1 (%6,7)	1 (%6,7)	9 (%60)	15 (%100)						
Tanı süreci	SUV ≤ 6	51 (%81)	3 (%4,8)	5 (%7,9)	4 (%6,3)	63 (%100)	%42,9	%92,7	%78,9	%69,2	%81	p=0,0008
	SUV > 6	4 (%30,8)	1 (%7,7)	1 (%7,7)	7 (%53,8)	13 (%100)						
Nüks süreci	SUV ≤ 6	7 (%70)	2 (%20)	1 (%10)	0 (%0)	10 (%100)	%40	%100	%75	%100	%70	p=0,1515
	SUV > 6	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	2 (%100)						
Hodgkin	SUV ≤ 6	28 (%87,5)	2 (%6,3)	1 (%3,1)	1 (%3,1)	32 (%100)	%50	%100	%88,9	%100	%87,5	p=0,0012
	SUV > 6	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	4 (%100)						
Hodgkin dışı	SUV ≤ 6	30 (%73,2)	3 (%7,3)	5 (%12,2)	3 (%7,3)	41 (%100)	%38,9	%88,2	%71,2	%63,6	%73,2	p=0,030
	SUV > 6	4 (%36,4)	1 (%9,1)	1 (%9,1)	5 (%45,5)	7 (%100)						

Tablo-52: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 6 Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Remisyon	Eksitus	Aktif Hastalık	Takipsiz	Toplam	Duyarlılık	Özgünlük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	p değeri
Tüm hastalar	SUV ≤ 6	54 (%74)	11 (%15,1)	2 (%2,7)	6 (%8,2)	73 (%100)	%42,1	%88,9	%78	%53,3	%83,6	p=0,0022
	SUV >6	7 (%46,7)	8 (53,3)	0 (%0)	0 (%0)	15 (%100)						
Tanı süreci	SUV ≤ 6	9 (%77,8)	7 (%11,1)	1 (%1,6)	6 (%9,5)	63 (%100)	%46,2	%87,7	%80	%46,2	%87,7	p=0,0046
	SUV >6	7 (%53,8)	6 (%46,2)	0 (%0)	0 (%0)	13 (%100)						
Nüks süreci	SUV ≤ 6	5 (%50)	4 (%40)	1 (%10)	0 (%0)	10 (%100)	%33,3	%100	%66,7	%100	%60	p=0,4545
	SUV >6	0 (%0)	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)						
Hodgkin	SUV ≤ 6	2 (%68,8)	5 (%15,6)	1 (%3,1)	4 (%12,5)	32 (%100)	%44,4	%100	%84,4	%100	%82,1	p=0,0035
	SUV >6	0 (%0)	4 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)						
Hodgkin dışı	SUV ≤ 6	32 (%78)	6 (%14,6)	1 (%2,4)	2 (%4,9)	41 (%100)	%42,1	%88,9	%78	%53,3	%83,6	p=0,0022
	SUV >6	7 (%63,6)	4 (%36,4)	0 (%0)	0 (%0)	11 (%100)						

Tablo-53: Lenfomada, Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 6 Kabul Edildiğinde FDG-PET/BT'nin Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği

Hasta grubu	Rezidü varlığı	Hasta sayısı (n, %)	Eksitus sayısı (n, %)	p değeri	Olay sayısı (n, %)	p değeri	Genel SK (ay)	p değeri	Olaysız SK (ay)	p değeri	Genel SK oranları	Olaysız SK oranları
Tüm hastalar	SUV ≤ 6	73 (%100)	11 (%15,1)	p=0,0022	15 (%20,5)	p=0,0002	82,5 \pm 3,7	p=0,001	67,5 \pm 4,2	p=0,000	2 yıl-SK= %91,2 5 yıl-SK= %78,9	2 yıl-OSK= %81,5 5 yıl-OSK= %59,5
	SUV >6	15 (%100)	8 (53,3)		11 (%73,3)		50,9 \pm 8,6		22,9 \pm 7,2		2 yıl-SK= %66,7 5 yıl-SK= %46,7	2 yıl-OSK= %45 5 yıl-OSK= %11,3
Hodgkin	SUV ≤ 6	32 (%100)	5 (%15,6)	p=0,0035	4 (%12,5)	p=0,0012	70,3 \pm 4,3	p=0,000	61,4 \pm 4	p=0,000	2 yıl-SK= %93,1 5 yıl-SK= %79,9	2 yıl-OSK= %85,4
	SUV >6	4 (%100)	4 (%100)		4 (%100)		24,8 \pm 2,9		1,3 \pm 1,3		2 yıl-SK= %75-	-
Hodgkin dışı	SUV ≤ 6	41 (%100)	6 (%14,6)	p=0,0022	11 (%26,8)	p=0,030	82,1 \pm 5,3	p=0,111	62,3 \pm 5,9	p=0,011	2 yıl-SK= 89,7 5 yıl-SK= 76,4	2 yıl-OSK= %78,5 5 yıl-OSK= %58,8
	SUV >6	11 (%100)	4 (%36,4)		7 (%63,6)		60,4 \pm 10,2		31,2 \pm 8,6		2 yıl-SK= 63,6	2 yıl-OSK= %62,3 5 yıl-OSK= %15,6

TARTIŞMA ve SONUÇ

Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomadaki yüksek tedavi başarısına rağmen önemli sayıda hastada tedavi direnci veya nüks görülmesi nedeni ile lenfomada tedavi ve takip planı önemlidir. Bu nedenle, evrelemede, tedavi yanıtını değerlendirmede ve takipte yüksek hassasiyete sahip görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Birçok çalışmada, tümöral dokulardaki metabolizma artışını saptayan FDG-PET ve FDG-PET/BT ile evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirmede olumlu sonuçlar görülmüştür. FDG-PET'in BT ile beraber kullanımı bu fonksiyonel yöntemin etkinliğini arttırmıştır. Ayrıca bu fonksiyonel tetkikler sayesinde hastaların yetersiz tedavi veya gereksiz yoğun tedavi almaları da kontrol altına alınabilmektedir. FDG tutulumunun değişken olduğu yavaş seyirli (indolen) lenfomalarda henüz FDG-PET kullanımı önerilmemekte iken Cheson ve ark.'nın (298) çalışmalarında, büyük hücreli Hodgkin dışı ve Hodgkin lenfomaların evreleme ve tedavi sonu değerlendirmesinde FDG-PET ve FDG-PET/BT kullanımı önerilmektedir (Tablo-54).

Tablo-54: Lenfomalarda PET ve PET/BT Kullanımı ile İlgili Klinik Çalışmaların Önerileri (298).

Histolojik tip	Tedavi öncesi	Tedavi arası	Yanıt değerlendirme	Tedavi sonrası takip
DBBHL	Kuvvetle öneriliyor	Klinik çalışmalar devam etmekte	Öneriliyor	Önerilmiyor
Hodgkin	Kuvvetle öneriliyor	Klinik çalışmalar devam etmekte	Öneriliyor	Önerilmiyor
Foliküler	Yanıt değerlendirmesinde kullanılacak ise	Klinik çalışmalar devam etmekte	Tedavi öncesi kullanılmış ise	Önerilmiyor
Mantle hücreli	Yanıt değerlendirmesinde kullanılacak ise	Klinik çalışmalar devam etmekte	Tedavi öncesi kullanılmış ise	Önerilmiyor
Diğer agresif HDL	Yanıt değerlendirmesinde kullanılacak ise	Klinik çalışmalar devam etmekte	Tedavi öncesi PET pozitif ise	Önerilmiyor
Diğer yavaş seyirli HDL	Yanıt değerlendirmesinde kullanılacak ise	Klinik çalışmalar devam etmekte	Tedavi öncesi PET pozitif ise	Önerilmiyor

Sonuçta, Hodgkin ve agresif Hodgkin dışı lenfomaların evrelendirilmesinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve takibinde standart yöntemler arasında kabul edilmiştir (290).

Yüksek özgüllük ve duyarlılığına rağmen FDG-PET’de tutulum görülmemesi mikroskopik hastalığın varlığını dışlayamamaktadır (267). FDG-PET’de görülen yanlış pozitif tutulumlar, kas ve kahverengi yağ dokusu, intestinal sistem ve üriner atılım ile ilişkilendirilebilir. Granülatöz hastalıklar, enflamasyon, enfeksiyon, nekroz gibi glikolizin arttığı durumlarda veya tiroit nodülleri gibi benign tümörlerde, yanlış pozitif FDG tutulumları görülebilir. Bunların dışında; özellikle genç hastalarda sık olmak üzere timus dokusunda yanlış pozitif tutulumlar olabilmektedir (284). Bizim çalışmamızda da mediastinal tutulumlu Hodgkin lenfoma tanısı ile takipli 22 yaşında bir kadın olgunun son tedavisinden 12 ay sonra çekilen FDG-PET/BT’sinde mediastende SUVmax 4,7 rezidü tutulum görülmesi üzerine yapılan biyopsisinde timus dokusu saptanması dikkat çekmektedir. Yine çalışmamızda tiroit nodülleri değerlendirildiğinde; SUV değerleri sırası ile (16,4), (12), (8,1), (5) olan 4 tiroit nodül aspirasyon biyopsisi benign sonuçlanmış iken 1 hastanın SUV 5,9 tiroit nodülünün biyopsisi DBBHL ile uyumlu sonuçlanmıştır.

Ritüksimab veya büyüme faktörü kullanımı ile radyoterapi tedavi ilişkili yanlış pozitiflik nedenlerindedir. Bu nedenle kemoterapiden 6-8 hafta ve radyoterapiden 8-12 hafta sonra FDG-PET çekilmesi önerilmektedir. Yanlış pozitifliği ve negatifliği dışlamak için klinik özellikler, diğer görüntüleme uygulamaları ve/veya biyopsi ile FDG-PET’in desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca, Reske ve Spaepen tarafından tedavi öncesinde FDG-PET kullanımının tedavi sonrasında görülebilecek yanlış pozitiflikleri azalttığını belirtilmiştir (288, 289).

1. Lenfomalarda FDG-PET’deki SUV Tutulumu

FDG tutulumu, lenfomanın derecesi (grade) veya proliferasyon aktivitesi ile ilişkilidir. Özellikle klasik tip Hodgkin ve yüksek dereceli agresif lenfomalarda sıklıkla yüksek derecede FDG tutulumu görülür. Tanıdaki FDG tutulumu lenfoma alt tipi ile ilgili bilgiler verirken, tutulumunun yüksekliği ile

tedavi başarısı ve sağ kalım oranları arasında ters bir ilişki mevcuttur (226, 299).

Lapela ve ark.'nın (227) çalışmasında HDL tanılı hastalarda SUV değerleri; tüm grupta (n=22) 3,5 ile 31 (ortanca 8,5), yavaş seyirli HDL'de 4 ile 10, agresif HDL'de ise (n=10) 3 ile 31 arasında saptanmıştır. Schoder ve ark.'nın (274) çalışmalarında agresif HDL (n = 63) tanılı hastaların SUV_{max} aralıkları 3,2 ile 43 arasında ve ortalama SUV_{max} 17,2±9,7 bulunmuş ve ≥10 SUV_{max} değerlerinin agresif lenfoma lehine değerlendirilmesi önerilmiştir. Hodgkin lenfomada, SUV tutulumunun incelendiği bir çalışmada 25 lezyonun SUV değerleri 1,7 ile 13 arasında bulunmuş ve 16 nodüler sklerozan alt tipte ortanca SUV 5,2±1,5 saptanmıştır (300). Hastaların daha ayrıntılı değerlendirildiği başka bir çalışmada ise ortanca SUV değerleri; agresif HDL'de (n=26) 11,7 (2,1-32,8), Hodgkin lenfomada (n=5) 10,1 (1,9-17,2), ekstra nodal HDL lezyonlarında (n=17) 9,2 (1,3-22,5), nodal HDL lezyonlarında (n=19) 9,1 (1,1-32,8) saptanmış ve agresif HDL'li hastaların sadece 6'sında SUV_{max} değerinin 8'in altında olduğu ifade edilmiştir (301).

Uygun SUV_{max} değerini belirlemek amacı ile Hindistan'da yapılan prospektif bir çalışmada, malignitesi bilinmeyen ve mediastinal FDG tutulumu olan 35 hastanın 12'sinde tüberküloz, 8'inde sarkoidoz ve diğer 15'inde lenfoma saptanmıştır. Ortalama SUV_{max} değerleri; benign lezyonlarda 5,02±3,26 (2,3-11,8), malign lezyonlarda ise 10,8±8,12 (2,4-34) olarak hesaplanmış ve lenfoma grubunda, diğer malign olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek SUV tutulumu saptanmıştır. Duyarlılık ve özgüllük oranları; sınır SUV değeri 2,5 kabul edildiğinde sırası ile %93 ve %40, en uygun sınır SUV değeri olan 6,2 kabul edildiğinde ise %87 ve %70 bulunmuş olup çalışmanın sonucunda SUV 2,5 tutulum sınırının, tüberküloz gibi granülamatöz hastalıkların endemik olduğu ülkelerde düşük duyarlılığa sahip olduğu ifade edilmiştir (273). SUV değerinin öneminin hastaların takip amaçlı FDG-PET'lerinde irdelendirildiği çalışmada (7 patolojik, 20 klinik takip ile değerlendirme); 27 hastanın SUV_{max} sınırı 2,5 kabul edildiğinde 13 gerçek pozitiflik, 1 yanlış pozitiflik saptanmış ve özgüllük ve duyarlılık oranları %100 ile %93 olarak saptanmıştır (302). (Tablo-56)

Bizim çalışmamızda, Hodgkin ve agresif Hodgkin dışı lenfomalarda FDG tutulumu nicel olarak gösteren SUV değeri Hodgkin lenfoma (n=18) lezyonlarında ortalama $10,32 \pm 4,05$ ve ortanca 9,3 (4,8-17,4), Hodgkin dışı lenfoma (n=37) lezyonlarında ortalama $18,71 \pm 10,06$ ve ortanca 16,6 (2,5-44,8) saptandı. HDL lezyonlarının 6'sında (%16) SUV değeri 6'dan düşük idi. SUV değerleri nodal HDL (n=19) lezyonlarında ortalama $20,67 \pm 10,2$, ortanca 18,2 (3,8-40,6), Nodal HL lezyonlarında (n=13) ortalama $11,25 \pm 4,27$, ortanca 11,3 (4,9-17,4) bulundu. Ekstra nodal lezyondan alınan Hodgkin lenfoma (n=5) ve Hodgkin dışı lenfoma (n=18) biyopsilerinde ise ortalama SUV değerleri sırası $7,9 \pm 2,28$ ve $16,65 \pm 10,9$, ortanca SUV değerleri sırası ile 7,9 (4,8-10,3) ve 15,75 (2,5-44,8) hesaplandı. Bizim çalışmamızdaki ve diğer çalışmalardaki tanı anındaki biyopsilerin ortanca ve ortalama SUV_{max} değerleri Tablo-55'de özetlenmiştir. Çalışmalardaki SUV değerlerindeki farklılıklar çalışmaya alınan hastalardaki tümöral dokudaki proliferasyon ve immün yanıtta farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda, Hodgkin dışı lenfomada literatüre göre bir miktar daha yüksek SUV_{max} görülmesi; DBBHL tanılı hastaların (n=38, %74,5) fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Görülen SUV_{max} değerinin lenfomada önemli bir rolü olmasına rağmen, agresif-yavaş seyirli veya benign-malign ayırımında kesin bir sonuç elde edilememekle birlikte, ≥ 10 SUV değerleri yüksek olasılıkla maligniteyi düşündürmektedir. Altın standart olan doku biyopsisinin önemi bu bilgiler ışığında hatırlanmalıdır.

Tablo-55: Bizim Çalışmamızdaki ve Diğer Çalışmalardaki Tanı Anındaki Biyopsilerin Ortanca ve Ortalama SUVmax Değerleri

Bizim Çalışmamızdaki ve Diğer Çalışmalardaki Tanı Anındaki Biyopsilerin Ortanca ve Ortalama SUVmax Değerleri		Ortanca SUVmax	Ortalama SUVmax
Lapela ve ark.'nın çalışması (227)	Tanı anındaki agresif HDL biyopsileri (n=10)	15,5 (7,5-31)	17,2±8,2
Schoder ve ark.'nın (274) çalışması	Tanı anındaki agresif HDL biyopsileri (n=63)	(3,2-43)	17,2±9,7
Dobert ve ark.'nın (300) çalışması	Tanı ve takip anındaki Hodgkin biyopsileri (n=25)	(1,7-13)	5,2±1,5(16 Nodüler sklerozan biyopsi için)
Watanabe ve ark.'nın (301) çalışması	Tanı anındaki nodal HDL biyopsileri (n=19)	9,1 (1,1-32,8)	-
	Tanı anındaki ekstra nodal HDL biyopsileri (n=17)	9,2 (1,3-22,5)	-
	Tanı anındaki agresif HDL biyopsileri (n=26)	11,7 (2,1-32,8)	-
	Hodgkin biyopsileri (n=5)	10,1 (1,9-17,2)	-
Kumar ve ark.'nın (273) çalışması (şüpheli mediastinal lenf nodu olan hastalar)	Tanı anındaki benign nodal biyopsiler (n=20)	(2,3-11,8)	5,02±3,26
	Tanı anındaki malign nodal biyopsiler (n=15)	(2,4-34)	10,8±8,1
Bizim çalışmamız	Tanı anındaki agresif HDL biyopsileri (n=30)	16,8 (2,5-44,8)	19,2±11
	Tanı anındaki agresif nodal HDL biyopsileri (n=16)	17,6 (3,8-40,6)	20,5±10,6
	Tanı anındaki agresif ekstra nodal HDL biyopsileri (n=14)	16 (2,5-44,8)	17,6±11,9
	Tanı anındaki HL biyopsileri (n=10)	11 (4,8-17,4)	10,8±5

Hastanın kilosuna veya vücut yüzey alanına göre yapılan SUV hesabında ve PET'in çekilme şemasında olan farklılıklar SUV temelli PET değerlendirmeleri ile ilgili olan çalışmaların güvenilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca, PET teknolojisinde zaman içinde devam eden gelişmeler nedeni ile çalışmalar arasında farklılıklar düşük bir oranda da olsa görülebilir (303).

2. Lenfomaların Evrelendirilmesinde FDG-PET ve FDG-PET/BT

Özellikle toraksta, abdominal ve ektranodal alanlarda olası tutulumları belirlemedeki üstünlüğü nedeni ile FDG-PET ve FDG-PET/BT kullanımı lenfomaların evrelendirilmesinde diğer yöntemlere göre oldukça duyarlı bir yöntemdir. Bu nedenle, tedavi planının daha uygun yapılabilmesi için tedavi öncesi FDG-PET kullanımı önemli bir role sahiptir. FDG-PET/BT kullanımı, konvansiyonel yöntemlere göre sıklıkla evrenin yükselmesine sebep olur. DBBHL ve HL hastalarının kabul edildiği çalışmalarda; erken evre

hastalarda daha belirgin olmak üzere %20'den az evre yükselmesi ile %10'dan az evre düşüşü gözlenirken yaklaşık %15 hastada tedavi değişikliği görülmüştür (298). Sonuç olarak, özellikle HL ve DBBHL tanılı hastalarda evrelemede FDG-PET/BT kullanımı önerilmektedir (236, 290).

Allen ve ark.'nın (230) 73 lenfoma olgusu ile yaptıkları çalışmada, ilk veya yeniden evrelemede FDG-PET/BT'nin FDG-PET'e göre üstünlüğünü gösterilmiştir. Evrelemede FDG-PET ve BT'nin 22 hastanın 154 tutulum bölgesinde değerlendirildiği bir çalışmada evrelemede duyarlılık ve özgüllük BT ile %88 ve %86, FDG-PET ve BT birleşimi ile %98 ve %100 olarak bulunmuştur (304). Stumpe ve ark. (305) çalışmasında evrelemede FDG-PET'in duyarlılık ve özgüllüğü; Hodgkin lenfomada (n=53) %86 ve %96, Hodgkin dışı lenfomada (n=18) %89 ve %100; BT'nin duyarlılık ve özgüllüğü ise sırası ile Hodgkin lenfoma için (n=33) %81 ve %41, Hodgkin dışı lenfoma için (n=16) %86 ve %67 olarak saptanmıştır.

Intergruppo Italiano Linfomi tarafından yapılan 186 Hodgkin lenfomalı olgunun evrelendirilmesinde FDG-PET ile konvansiyonel kontrastlı BT'nin karşılaştırıldığı çalışmada; BT ile 910 alanda tutulum saptanırken, FDG-PET ile 1090 alanda tutulum saptanmıştır. Doğrulama amaçlı biyopsinin yapılmadığı bu çalışmada, BT ve FDG-PET 156 (%84) hastada aynı evreyi gösterirken, 30 (%16) hastada farklı evreleme görülmüştür. Bu 30 hastanın 3'ünde FDG-PET ile düşük evre, 27'sinde (%14,5) FDG-PET ile BT'ye göre yüksek evre saptanmış ve 11 hastanın tedavi planı FDG-PET doğrultusunda değiştirilmiştir. Erken evre hastalarda ise %8 oranında evre FDG-PET ile artmıştır (234). Patridge ve ark.(233), 44 Hodgkin lenfoma hastasında FDG-PET ile %40 hastada evrenin yükseldiğini ve %25 hastada tedavinin değiştiğini göstermiştir. Hutching ve ark.'nın (306) 99 hastalık çalışmasında 61 Hodgkin hastasında evrelemede BT ile FDG-PET/BT karşılaştırılmış ve 48 hastada (%78,5) aynı evreleme, 10 hastada (%16,5) PET/BT ile evre artışı, 3 hastada (%5) PET/BT ile evre düşüşü görülmüştür. Pelosi ve ark.'nın (224) İtalya'da yaptıkları bir çalışmada 65 lenfomalı olguda (30 HL, 35 HDL) evrelemede BT gibi konvansiyonel yöntemler ve FDG-PET/BT gibi

fonksiyonel yöntemler karşılaştırıldığında; FDG-PET/BT ile 8 hastada (%12) evre artışı, 3 hastada (%4,5) evre düşüşü görülmüştür.

Bizim çalışmamızda; Hodgkin lenfomada 15 (%53,6), Hodgkin dışı lenfomada 20 (%57,1) hastada FDG-PET/BT ile evre artışı saptanırken Hodgkin lenfomada 4 (%14,3), Hodgkin dışı lenfomada ise 2 (%5,7) hastada FDG-PET/BT ile düşük evre saptandı. Hodgkin lenfomada 9 (%32,1), Hodgkin dışı lenfomada ise 13 (%37,1) hastanın evrelemesinde her iki tetkik arasında fark görülmedi. Evrelemede FDG-PET'in yeri ile ilgili çalışmalar tablo-56'de özetlenmiştir.

Tablo-56: Lenfomaların Evrelendirilmesinde FDG-PET Kullanımı ile İlgili Çalışmalar

Araştırmacı	Hasta sayısı		Evre artışı (%)	Evre düşüşü (%)	Tedavi değişimi (%)
	Hodgkin	Hodgkin dışı			
Partridge ve ark. (233)	44	-	41	<10	25
Buchman ve ark. (307)	27	25	8	0	8
Wirth ve ark. (308)	19	31	14	0	18
Munker ve ark. (309)	73	-	29	3	<1
Hutchings ve ark. (306)	99	-	17	5	7
Rigacci ve ark. (234)	186	-	14	1	7
Pelosi ve ark. (224)	30	-	10	-	7
Pelosi ve ark. (224)	-	35	11,4	-	9

Kemik iliği tutulumu evrelemede önemli bir faktör olup, biyopsi yapmadan tutulumun değerlendirilmesi amacı ile FDG-PET kullanımı bazı çalışmalarda incelenmiştir. Bizim hastalarımızda, kemik iliği tutulumu olan 12 hastanın 8'inde (%66,6) FDG-PET/BT ile tutulum saptanırken, 4 hastada (%33,3) tutulum saptanamamış olup, kemik iliği tutulumunda FDG-PET/BT'nin duyarlılığı %66,7, özgüllüğü ise %100 olarak hesaplandı. Toplam 13 çalışmanın ve 587 hastanın irdelendiği bir meta analizde; FDG-PET incelemesinin kemik iliği tutulumunu göstermede faydalı olduğu ancak biyopsinin yerini alacak kadar etkin olmadığı saptanmıştır. Bu meta analizde hastalar toplandığında; kemik iliği tutulumu olan 50 olguda FDG-PET uyumlu iken, kemik iliği tutulumu olan 53 olguda FDG-PET ile tutulum gösterilememiş ve duyarlılık %51, özgüllük %91 olarak hesaplanmıştır (235). Bu sebeple, kemik iliği biyopsisi evrelemede standart bir uygulama olarak kullanılmaya devam etmektedir.

3. Lenfomaların Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG-PET ve FDG-PET/BT

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi; ikinci basamak kemoterapi veya radyoterapi planı gibi hastanın tedavisinin yönlendirilmesinde ve hastaların takiplerinde görülebilecek olayların ön görülmesinde önemli bir yere sahiptir. Yanıtın değerlendirmesinde FDG-PET/BT, BT'ye göre daha yüksek negatif öngörü oranlarına sahip bir yöntemdir.

Tedavi yanıtının değerlendirildiği FDG-PET/BT'nin yorumunda; anormal (pozitif) tutulumun tanımlanması ile ilgili kesin bir fikir birliği yoktur. Bu sebeple, FDG-PET/BT değerlendirmesinde farklılıklar mevcuttur. Çalışmalarda, anormal tutulumun tanımlanmasında hastaların klinik durumları, BT bulguları, lezyon boyutları kullanılarak yorumlar yapılmıştır. Tutulumun değerlendirilmesi; kısmen nicel (semi kantitatif) bir gösterge olan SUV değeri ile veya tutulumun arka planını, karaciğeri ve dalağı, mediastinal kan havuzunu referans alarak tutulumun pozitif veya negatif olarak tanımlandığı görsel yöntem ile yapılabilir. Ancak, sonuçları ön görme açısından yeterince güvenilir bir görsel yöntem ve SUV sınır değeri henüz yoktur.

PET taramalarının performansı ile ilişkili olarak, doğru yaklaşımın yapılabilmesi ve çalışmaların karşılaştırılabilmesi için taramaların uygun ve standardize yönetimi gereklidir. PET'in yorumlanması ile ilgili yöntemler sürekli olarak geliştirilmektedir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik çalışmaları standardize etmek amacı ile 1999 yılında kullanılmaya başlayan BT temelli uluslararası çalışma grubunun ölçütlerine (International Working Group (IWG)) 2007 yılındaki uluslararası harmonizasyon projesinde (International Harmonization Project in Lymphoma (IHP)) PET'in kısmen nicel bir değer olan SUV yerine mediastinal kan akımını referans alan görsel yöntemle değerlendirmesinin eklenmesi ile yeni yanıt ölçütleri geliştirilmiştir (133, 290). Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan IWC ve IWC+PET ölçütleri tablo 57'de ifade edilmiştir.

Tablo-57: Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Kullanılan IWC ve IWC+PET Ölçütleri

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 değerlendirilmesi	Dalak ve karaciğerin değerlendirilmesi	Kemik iliği değerlendirilmesi
Tam yanıt	Hastalık ile ilgili kanıt olmaması	PET'de tamamen negatiflik olması	Karaciğer ve dalağın palpe edilmemesi, nodüllerin gerilemesi	İnfiltrasyon olmaması
Kısmi Yanıt	Ölçülebilir 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 büyüme	>1,5 cm yeni lezyon gelişmesi, lezyonlarda ≥%50 artış olması, PET pozitifliğinin devamı	Önceki lezyonlarda ≥%50 ilerleme	Yeni veya devam eden infiltrasyon

Ara değerlendirmede tedavi yanıtının FDG-PET ile belirlenmesinde görsel yorumlama ile ilgili 2009 yılında London/Deauville skorum sistemi geliştirilmiştir. Görsel değerlendirmede IHP'nin ve Deauville toplantısının önerileri tablo 58'da belirtilmiştir (310).

Tablo-58: FDG-PET'in Görsel Değerlendirmesinde Yapılan Öneriler (310).

FDG-PET Değerlendirilmesinde Uluslararası Harmonizasyon Projesinin Önerileri (International Harmonization Project in Lymphoma 2007)	FDG-PET Değerlendirilmesinde 5 puanlı London/Deauville Skorlama Sistemi (2009)
<ul style="list-style-type: none">Yerleşiminden bağımsız olarak ≥ 2 cm boyutlu (orta veya büyük boyutlu), mediastinal kan havuzundan düşük veya eşit (orta veya hafif tutulum) ve diffüz FDG tutulumu olan rezidüel kitleler lenfoma açısından negatif düşünülmelidir.	
<ul style="list-style-type: none">Aktif lenfomalı hastalarda genellikle mediastinal kan havuzundan artmış olarak orta veya yoğun düzeyde tutulum görülmektedir.	<ul style="list-style-type: none">1 puan: Tutulum görülmemesi
<ul style="list-style-type: none">Nodal alanlarda boyutları 2 cm'den küçük olsa bile arka plandan yüksek tutulum varlığı lenfoma lehinedir.	<ul style="list-style-type: none">2 puan: Tutulum mediastenden düşük veya eşit
<ul style="list-style-type: none">Akciğerde tomografisinde $\geq 1,5$ cm boyutunda ve mediastenden fazla tutulum olan görünüm akciğer tutulumu olarak yorumlanmalıdır.	<ul style="list-style-type: none">3 puan: Tutulum mediastenden yüksek ancak karaciğerden düşük
<ul style="list-style-type: none">Karaciğer ve dalakta 1,5 cm'den büyük boyutlu lezyonlarda bu organlardan daha yüksek veya eşit tutulum görülmesi lenfoma lehine yorumlanmalıdır. Ayrıca, 1,5 cm'den küçük lezyonlarda takip FDG-PET'de tutulum yüksek oranlarda devam ediyorsa yine lenfoma lehine yorumlanmalıdır.	<ul style="list-style-type: none">4 puan: Tutulum herhangi bir bölgede karaciğerden ılımlı olarak yüksek
<ul style="list-style-type: none">Sitokin almayan hastalarda olan diffüz dalak tutulumu lenfoma lehinedir.	<ul style="list-style-type: none">5 puan: Tutulum herhangi bir bölgede karaciğerden belirgin olarak yüksek ve/veya yeni lezyon gelişmesi
<ul style="list-style-type: none">Çoklu odakta birden kemik iliğinde tutulum artışı lenfoma lehinedir. Ancak karaciğerden bile daha yüksek olabilecek diffüz kemik iliği tutulumu genellikle tedavi sonrası kemik iliği hiperplazisine bağlıdır.	

Tedavi yanıtının değerlendirilmesi niceliksel olarak, SUV_{max} değeri ve/veya tedavi sonrası SUV değerinde görülen azalma oranları kullanılabilir. Bizim çalışmamızda SUV azalma oranları irdelenmemiş ancak SUV değerleri değerlendirilmiştir.

DBBHL'de (n=92) 2 kür sonrası tedavi yanıtının görsel yöntem ve SUV analizi ile değerlendirildiği çalışmada 2 yıllık progresyonsuz sağ kalımlar; görsel analizde PET negatif ve PET pozitif gruplarda %79 ile %51 saptanırken, tedavi ile SUV_{max} düşüşü %65,7 kabul edildiğinde ise %79 ile %21 olarak bulunmuş (311). Yine bu çalışmada; en uygun SUV_{max} 5 kabul edildiğinde görsel analizlerden daha üstün olarak doğruluk %75, pozitif öngörü %84,6, negatif öngörü %74,1 olarak hesaplanmıştır (311). Aynı grubun diğer bir çalışmasında 92 DBBHL tanılı hastanın 80'i tedavi öncesi PET ve 4 kür tedavi sonrası PET ile değerlendirilmiş. Tedavi öncesi ortalama bazal SUV_{max} değerleri; 92 hastada $13,2 \pm 4,8$; remisyonu devam eden 55 hastada $13,3 \pm 4,8$, olay görülen 25 hastada $13,1 \pm 4,9$ (p=0,8) olarak hesaplanırken, 4 kür sonunda PET'i olan 80 hastanın tedavi sonu ortalama SUV_{max} değerleri $2,9 \pm 2,7$ bulunmuş (312). Çalışmada tedavi sonu PET'deki

en uygun rezidü SUV_{max} değerinin %77,5 doğruluk ile 2,8 olduğu ifade edilmiş (312). Tablo-59'da bizim çalışmamız ile bahsedilen çalışma karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir.

Tablo- 59: İtti'nin Çalışması ile Bizim Çalışmamızdaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortanca ve Ortalama SUV_{max} Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortanca ve Ortalama SUVmax Değerlerinin Karşılaştırılması		Ortanca SUVmax	Ortalama SUVmax
İtti ve ark.'nın (312) çalışması (klinik takip ile değerlendirme)	Tedavi öncesi 92 DBBHL'de SUVmax değerleri	-	13,2±4,8
	Tedavi sonrası remisyonu devam eden 55 DBBHL'de tedavi öncesi SUVmax değerleri	-	13,3±4,8
	Tedavi sonrası nüks görülen 25 DBBHL'de tedavi öncesi SUVmax değerleri	-	13,1±4,9
	Tedavi sonrası 80 DBBHL'de SUVmax değerleri	-	2,9±2,7
Bizim çalışmamız	Tedavi öncesi 24 agresif NHL'de SUVmax değerleri	17,6 (3,8-44,8)	20,1±11,7
	Tedavi sonrası remisyonu devam eden 15 agresif NHL'de tedavi öncesi SUVmax değerleri	21,5 (4-44,8)	21,5±12,5
	Tedavi sonrası olay görülen 9 agresif NHL'de tedavi öncesi SUVmax değerleri	17 (3,8-35)	17,7±10,7
	Tedavi sonrası 52 agresif NHL'de SUVmax değerleri	2,5 (0-24,1)	4,6±6,5

Bizim çalışmamızda patolojik değerlendirme yapılan hastaların 78 doku biyopsisinde SUV 6,1 değerinin %84 duyarlılık ve %68,2 özgüllük, takip amaçlı PET endikasyonu ile yapılan 37 doku biyopsisinde ise SUV 6,1 değeri ile %87,5 duyarlılık ve %71,4 özgüllük ile en uygun değerler olduğu ROC analizi ile hesaplandı. SUV sınır değeri 2,5 kabul edildiğinde ise duyarlılık tüm PET'ler için %96, takip PET'leri için %94 gibi yüksek oranlara çıksa da özgüllük oranları %36 ve %38'e geriledi. Tüm PET'ler dikkate alındığında, takip PET'lerine göre saptanan düşük özgüllük hasta sayısında olan artış ile ilişkilendirildi. Hastaların PET ve biyopsi sonuçları tanılara göre değerlendirildiğinde; Hodgkin lenfomada (n=27) SUV 6,1 değeri %89 duyarlılık ve %89 özgüllüğe sahipken, Hodgkin dışı lenfomada (n=51) SUV değeri ancak >8,1 kabul edildiğinde %81,6 duyarlılık, %61,5 özgüllük elde edilebildi. Bizim hastalarımızdaki SUV değerine göre yapılan analizler ve diğer çalışmaların analizleri karşılaştırmalı olarak Tablo-60'de verilmiştir.

Tablo-60: Diğer Çalışmalar ile Bizim Çalışmamızdaki Nicel SUV_{max} Değerlerinin İstatistiksel Analizlerinin Karşılaştırılması

Diğer Çalışmalar ile Bizim Çalışmamızdaki Nicel SUV _{max} Değerlerinin İstatistiksel Analizlerinin Karşılaştırılması			Duyarlılık	Özgüllük	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	Doğruluk
Naumann ve ark. (262) çalışması (Tedavi sonu patolojik değerlendirme)	Hodgkin	43 hastada tedavi sonu rezidü kitle SUV >3 kabul edildiğinde	%100	%93	%25	%100	%93
	Hodgkin dışı	15 hastada tedavi sonu rezidü kitle SUV >3 kabul edildiğinde	%71	%100	%100	%80	%87
	Toplam	58 hastada tedavi sonu rezidü kitle SUV >3 kabul edildiğinde	%75	%94	%67	%96	%91
Lin ve ark. (311) çalışması (2 kür sonu klinik değerlendirme)	DBBHL	92 hastada 2 kür sonrası rezidü SUV _{max} 5 kabul edildiğinde	-	-	%84,6	%73,4	%75
Freudenberg ve ark. (302) (Tedavi sonu klinik ve patolojik değerlendirme)	Tüm lenfomalar	27 hastada tedavi sonrası rezidü SUV _{max} 2,5 kabul edildiğinde	%92,9	%100	%100	%92,9	%96,3
Itti ve ark. (312) çalışması (Tedavi sonu klinik değerlendirme)	DBBHL	80 hastada 4 kür sonrası kendi yöntemlerine göre görsel değerlendirme	%56	%92,7	%77,8	%82,3	%81,3
		80 hastada 4 kür sonrası IHP'ye göre görsel değerlendirme	%60	%83,6	%62,5	%82,1	%76,3
		80 hastada 4 kür sonrası rezidü SUV _{max} 2,8 kabul edildiğinde	%56	%87,3	%66,7	%81,4	%77,5
Kumar ve ark. (273) (Tanıda mediastinal lenf nodlarında lenfomanın tahminindeki patolojik değerlendirme)	Tüm lenfomalar	35 hastada lenf nodu SUV _{max} 2,5 kabul edildiğinde	%93	%40	%54	%89	%63
		35 hastada lenf nodu SUV _{max} 5,3 kabul edildiğinde	%87	%65	%65	%87	%74
		35 hastada lenf nodu SUV _{max} 6,2 kabul edildiğinde	%87	%70	%68	%87	%77
Bizim çalışmamız	Tüm lenfomalar (Tedavi sonu ve takip hastalarında patolojik değerlendirme)	37 lezyonda tedavi sonu ve takipte SUV _{max} 2,5 kabul edildiğinde	%93,8	%38,1	%53,6	%88,9	%62,2
		37 lezyonda tedavi sonu ve takipte SUV _{max} 4,7 kabul edildiğinde	%93,8	%52,4	%60	%91,7	%70,3
		37 lezyonda tedavi sonu ve takipte SUV _{max} 6,1 kabul edildiğinde	%87,5	%71,4	%70	%88,2	%78,4
	Tüm lenfomalar (Tedavi sonu ve takip hastalarında klinik değerlendirme)	88 hastada tedavi sonu ve takipte SUV _{max} 2,5 kabul edildiğinde	%65,4	%74,2	%51,5	%83,6	%71,6
		88 hastada tedavi sonu ve takipte SUV _{max} 3,2 kabul edildiğinde	%65,4	%83,9	%63	%85,2	%78,4
		88 hastada tedavi sonu ve takipte SUV _{max} 4,3 kabul edildiğinde	%61,5	%87,1	%66,7	%84,4	%79,5
	Tüm lenfomalar (Tedavi sonu ve takip hastalarında patolojik ve klinik değerlendirme)	125 lezyonda tedavi sonu ve takipte SUV _{max} 2,5 kabul edildiğinde	%76,2	%65,1	%52,5	%84,4	%68,8
		125 lezyonda tedavi sonu ve takipte SUV _{max} 4,3 kabul edildiğinde	%73,8	%77,1	%62	%85,3	%76
		125 lezyonda tedavi sonu ve takipte SUV _{max} 6,1 kabul edildiğinde	%59,5	%88	%71,4	%81,1	%78,4

2007 yılında revize edilen harmonizasyon projesinin ölçütlerine göre tedavi yanıtlarının incelendiği Brepoels ve ark. (313) tarafından yapılan 2 çalışma mevcuttur. Hodgkin lenfomanın değerlendirildiği ve 56 hastanın kabul edildiği ilk çalışmada ortalama 9 yıllık takipte 4'ü (3'ü biyopsi ile kanıtlanmış) yetersiz yanıt olmak üzere 9 (%14) hastada nüks saptanmış. Diğer 5 hastada ise ortalama 13. ayda (2-20 ay) biyopsi ile kanıtlanan nüks görülmüş. Nüks olan hastaların ikisi OKHN ilişkili komplikasyonlar ile kaybedilmiş. Ortalama 95 aylık takipte (20-119 ay), 4'ü hematolojik ve 3'ü solid organ olmak üzere toplam 7 hastada (%13) ikincil malignite geliştiği saptanmış. Tedavi sonunda 47 hastada IWC+PET ile tam yanıt görülürken, sadece BT'nin kullanıldığı IWC ölçütleri ile 15 hastada tam yanıt alınmış. BT'de lenf nodları normal olan ancak IWC+PET ölçütlerine göre FDG-PET'de mediastende tutulumu devam eden ve kısmi yanıt kabul edilen bir olguda 9. ayda erken nüks görülmüş. IWC ile tama yakın yanıtı 20 hastanın 19'unda IWC+PET ile tam yanıt alınmış. Çalışmada, 47 negatif FDG-PET'e sahip hastaların 4'ünde (%8,5) nüks görülmüş (yanlış pozitiflik). İlginç olarak, nüks eden 4 olgunun IWC'ye göre ikisinin tama yakın yanıtı diğer ikisinin ise kısmi yanıtı olduğu belirtilmiş. Her iki ölçüt ile tam yanıtı kabul edilen hastalardaki 5 yıllık sağ kalım %84 ve %89 saptanmış. IWC ile tam ve tama yakın yanıtı grup ile kısmi yanıtı grup arasında sağ kalımlarda anlamlı fark saptanmamışken ($p=0,61$), IWC+PET ölçütleri değerlendirildiğinde ise tam yanıtı ve kısmi yanıtı hastalar arasında sağ kalımlarda anlamlı fark saptanmış ($p=0,01$) (313). Aynı yazarın, IWC ve IWC+PET ölçütlerini karşılaştırdığı ikinci çalışmada 69 Hodgkin dışı lenfoma olgusu değerlendirilmiştir. Ortalama 8 yıllık takipte (3-9 yıl) 38 hastanın (%55) halen remisyonda olduğu görülmüş. Diğer 31 hastanın 6'sında yetersiz yanıt alınmış, kalan 25'inde ise takipte nüks görülmüş. Lenfoma nedeni ile 17 hastada, ikincil malignite gelişen 9 hastanın (4'ü hematolojik, 5'i solid organ) ise 4'ünde eksitus görülmüş. Çalışmada, toplam gruptan iyi FDG tutan alt tipler (DBBHL, Burkitt, ABHL) seçilerek 55 hastada yanıtlar değerlendirilmiş. IWC ölçütlerine göre tam yanıt alınan 16 (%29) hastanın IWC+PET'de kısmi yanıt görülen 2'sinde 4 ay içinde nüks gelişmişken, iki yöntemle de tam yanıt

alınan 14 hastanın 3'ünde ortanca 31. ayda (17-34 ay) nüks gelişmiş. IWC'ye göre tama yakın ve IWC+PET'e göre tam yanıtı 14 hastanın ise 6'sında ortanca 18. ayda (7-88 ay) nüks görülmüş. Hastalısız sağ kalımlar açısından IWC 'ye göre tam ve tama yakın yanıtı hastalar ile kısmi yanıtı hastalar arasında anlamlı fark saptanmamışken ($p = 0.96$), IWC+PET'e göre tam ve kısmi yanıtı hastalar arasında anlamlı fark saptanmış ($p = 0,00002$) (314). Brepoels'in IWC ve IWC+PET ölçütlerini karşılaştırdığı çalışmalar ile bizim hastalarımızda IWC ölçütlerine ve BT ile FDG-PET/BT'nin klinik yorumuna göre kabul edilen yanıtların ve görülen nükslerin (olay) dağılımları tablo-61'de özetlenmiştir.

Tablo-61: Brepoels'in Çalışması (313, 314) ile Bizim Çalışmamızdaki Yanıt Değerlendirme Yöntemlerinin Tanı Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması

Brepoels ve ark.'nın(313) Hodgkin lenfoma çalışması, 2007 n=hasta sayısı (olay sayısı;%)		IWC ölçütlerine göre yanıt					
		Tam yanıt	Tama yakın yanıt	Kısmi yanıt	Stabil yanıt	Yanıtız	Toplam
IWC+PET ölçütlerine göre yanıt	Tam yanıt	14 (0;%0)	19 (2;%10,5)	14 (2;%14,3)	-	-	47 (4;%8,5)
	Kısmi yanıt	1 (1;%100)	1 (1;%100)	5 (1;%20)	-	-	7 (3;%43)
	Stabil yanıt	-	-	-	2 (2;%100)	-	2 (2;%100)
	Yanıtız	-	-	-	-	-	-
	Toplam	15 (1;%6,6)	20 (3;%15)	19 (3;%15,8)	2 (2;%100)	-	56 (9;%16)
Bizim çalışmamızdaki Hodgkin lenfoma hastaları n=hasta sayısı (olay sayısı;%)		IWC ölçütlerine göre yanıt					
		Tam yanıt	Tama yakın yanıt	Kısmi yanıt	Stabil yanıt	Yanıtız	Toplam
FDG-PET/BT ile değerlendirme sonrası kabul edilen yanıt	Tam yanıt	14 (0;%0)	6 (1;%16,6)	3 (0;%0)	2 (0;%0)	1 (0;%0)	26 (1;%3,8)
	Kısmi yanıt	1 (0;%0)	1 (0;%0)	1 (1;%100)	-	-	3 (1;%33,3)
	Stabil yanıt	-	-	-	2 (1;%50)	1 (1;%100)	3 (2;%66,6)
	Yanıtız	-	-	-	-	4 (4;%100)	4 (4;%100)
	Toplam	15 (0;%0)	7 (1;%14,3)	4 (1;%25)	4 (1;%25)	6 (5;%83,3)	36 (8;%22,2)
Brepoels ve ark.'nın(314) Hodgkin dışı lenfoma çalışması, 2007 n=hasta sayısı (olay sayısı;%)		IWC ölçütlerine göre yanıt					
		Tam yanıt	Tama yakın yanıt	Kısmi yanıt	Stabil yanıt	Yanıtız	Toplam
IWC+PET ölçütlerine göre yanıt	Tam yanıt	14 (3;%21,4)	14 (6;%42,8)	10 (1;%10)	2 (0;%0)	-	40 (10;%25)
	Kısmi yanıt	2 (2;%100)	6 (4;%66,6)	5 (5;%100)	-	-	13 (11;%84,6)
	Stabil yanıt	-	-	-	1 (1;%0)	-	1 (1;%100)
	Yanıtız	-	-	-	-	1 (1;%100)	1 (1;%100)
	Toplam	16 (5;%31,2)	20 (10;%50)	15 (6;%40)	3 (1;%33,3)	1 (1;%100)	55 (23;%41,8)
Bizim çalışmamızdaki Hodgkin dışı lenfoma hastaları n=hasta sayısı (olay sayısı;%)		IWC ölçütlerine göre yanıt					
		Tam yanıt	Tama yakın yanıt	Kısmi yanıt	Stabil yanıt	Yanıtız	Toplam
FDG-PET/BT ile değerlendirme sonrası kabul edilen yanıt	Tam yanıt	28 (8;%28,5)	6 (1;%16,6)	3 (0;%0)	-	3 (0;%0)	40 (9;%22,5)
	Kısmi yanıt	-	2 (1;%50)	3 (2;%66,6)	-	-	5 (3;%60)
	Stabil yanıt	-	-	-	2 (1;%50)	-	2 (1;%50)
	Yanıtız	-	-	-	1 (1;%100)	4 (4;%100)	5 (5;%100)
	Toplam	28 (8;%28,5)	8 (2;%25)	6 (2;%33,3)	3 (2;%66,6)	7 (4;%57,1)	52 (18;%36)

Schaefer ve ark.'nın (315) 66 Hodgkin tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada tedavi sonrasında FDG-PET pozitifliği saptanan 27 hastada (%41) 6 dirençli hastalık ve ortalama 26 aylık sürede 21 nüks hastalık saptanmıştır. Toplam 23 gerçek pozitif ile 4 yanlış pozitif lezyonun ortalama SUV değerleri sırasıyla $7,32 \pm 2$ ve $7,3 \pm 2,5$ olarak birbirine çok yakın izlenmiş ve yine bu çalışmada negatif tahmini öngörü %100, pozitif tahmini öngörü %85, özgüllük %9, duyarlılık %100 bulunmuştur. Benzer şekilde Cerci'nin çalışmasında (316) biyopsisi malign ve benign gelen lezyonların ortalama SUVmax değerleri sırası ile $6,4 \pm 3,2$ ve $5,9 \pm 3,1$ saptanmış ve istatistiksel anlamlılık görülmemiş ($p=0,21$). Bizim çalışmamız ile diğer çalışmalardaki gerçek ve yanlış pozitif tedavi sonu FDG-PET'lerdeki biyopsilerin ortanca ve ortalama SUVmax değerlerinin karşılaştırılması tablo-62'de gösterilmiştir.

Tablo-62: Bizim Çalışmamız ile Diğer Çalışmalardaki Gerçek ve Yanlış Pozitif Tedavi Sonu FDG-PET'lerdeki Biyopsilerin Ortanca ve Ortalama SUV_{max} Değerlerinin Karşılaştırılması

Gerçek ve Yanlış Pozitif Tedavi Sonu FDG-PET'lerdeki Biyopsilerin Ortanca ve Ortalama SUVmax Değerlerinin Karşılaştırılması		Ortanca SUVmax	Ortalama SUVmax
Schaefer ve ark.'nın (315) çalışması (patolojik değerlendirme)	Tedavi sonu değerlendirmede gerçek pozitiflik saptanan 23 HL'de SUVmax değerleri	-	$7,32 \pm 2$
	Tedavi sonu değerlendirmede yanlış pozitiflik saptanan 4 HL'de SUVmax değerleri	-	$7,3 \pm 2,5$
Cerci ve ark.'nın (316) çalışması (patolojik değerlendirme)	Tedavi sonu değerlendirmede gerçek pozitiflik saptanan 24 HL'de SUVmax değerleri	-	$6,4 \pm 3,2$
	Tedavi sonu değerlendirmede yanlış pozitiflik saptanan 2 HL'de SUVmax değerleri	-	$5,9 \pm 3,1$
Bizim çalışmamız (patolojik değerlendirme)	Tedavi sonu değerlendirmede gerçek pozitif biyopsiler (n=5)	16 (7,9-22,6)	$15,5 \pm 6,6$
	Tedavi sonu değerlendirmede yalancı pozitif biyopsiler (n=6)	3 (0-8,7)	$3,3 \pm 3,3$
	Takip ve tedavi sonu değerlendirmede gerçek pozitif HL biyopsileri (n=8)	9,3 (6,7-14,9)	$9,6 \pm 2,6$
	Takip ve tedavi sonu değerlendirmede yalancı pozitif HL biyopsileri (n=8)	4,9 (2,2-7,1)	$4,7 \pm 1,7$
	Takip ve tedavi sonu değerlendirmede gerçek pozitif NHL biyopsileri (n=7)	16 (5,6-30,8)	$16,9 \pm 8,6$
	Takip ve tedavi sonu değerlendirmede yalancı pozitif NHL biyopsileri (n=12)	4,3 (2,5-16,4)	$6,6 \pm 4,9$

Jerusalem ve ark.'nın (258) toplam 174 HL ve 183 HDL hastasını içeren 8 çalışmayı değerlendirdikleri bir meta analizde tedavi yanıtını değerlendirmede ve prognozu belirlemede FDG-PET'in hassasiyeti %79, özgüllüğü %94, olumlu öngörü oranı %82, olumsuz öngörü oranı %93 saptanmıştır. Zijlstra ve ark.'nın (261) yaptığı, 15 çalışmadaki 705 lenfoma

(247 HL, 458 HDL) hastasını değerlendirdikleri bir analizde, ilk basamak tedavi sonrası FDG-PET'in hassasiyeti ve özgüllüğü sırası ile Hodgkin lenfomada %84 ve %90, Hodgkin dışı lenfomada %72 ve %100 bulunmuştur. Reinhardt ve ark.(317) 137 HL ve 138 NHL olgusunu içeren beş çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir analizde tedavi sonrası FDG PET pozitif HL'lerde nüks oranı %81,5, FDG PET negatif HL'lerde ise nüks oranı %10 bulunurken, FDG PET pozitif ve negatif olan NHL olgularında nüks oranları sırası ile %100 ve %16,5 olarak izlenmiştir. Lenfomada tedavi sonu görüntüleme ile ilgili çalışmalar ile bizim çalışmamızın istatistiksel verileri Tablo-63'de ifade edilmiştir.

Tablo-63: Lenfomada Tedavi Sonrası Görüntülemelerin Etkinliği ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Araştırmacı	Yıl	Hasta sayısı	Görüntüleme yöntemi	Duyarlılık	Özgünlük	Doğruluk	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	Sağ kalım
Jerusalem ve ark. (318)	1999	19 HL+35 HDL	PET	%42,9	%100	%85,2	%100	%83,3	1 yıl-OSK= (PET+%0) (PET-%86) 1 yıl-SK= (PET+%50)(PET-%92)
			BT	%71,4	%65	%66,7	%41,7	%86,7	
Zinzani ve ark. (319)	1999	13 HL+31 HDL	PET	%92,9	%100	%97,7	%100	%96,8	2 yıl-OSK= (PET+%0) (PET-%95)
			BT	%100	%23,3	%47,7	%37,8	%100	
Cashen ve ark. (320)	2011	42 DBBHL	PET	%46,2	%96,6	%81	%85,7	%80	-
Gigli ve ark. (321)	2008	42 DBBHL	PET	%75	%94,1	%90,5	%75	%94,1	-
Spaepen ve ark. (259)	2001	93 HDL	PET	%70,3	%100	%88,2	%100	%83,6	2 yıl-OSK= (PET+%4) (PET-%85)
			BT	%35,1	%76,8	%60,2	%50	%64,2	
Mikhaeel ve ark. (260)	2000	33 HDL	PET	%54,5	%100	%84,8	%100	%81,5	-
			BT	%63,6	%54,5	%57,6	%41,2	%75	
Schaefer ve ark. (315)	2007	66 HL	PET	%100	%90,7	%93,9	%85,2	%100	-
Brepoels ve ark. (313,314)	2007	56 HL	PET	%55,6	%91,5	%85,7	%55,6	%91,5	-
			BT	%88,9	%29,8	%39,3	%19,5	%93,3	
	2007	55 HDL	PET	%56,5	%93,8	%78,2	%86,7	%75	-
			BT	%78,3	%34,4	%52,7	%46,2	%68,8	
Bizim çalışmamız	2012	36 HL (tam yanıt ve diğer yanıtlar)	PET	%87,5	%89,3	%88,9	%70	%96,2	2 yıl-OSK= (PET+%18) (PET-%96) (BT+%59) (BT-%100)
			BT	%100	%53,6	%63,9	%38,1	%100	
	2012	52 HDL (tam yanıt ve diğer yanıtlar)	PET	%50	%91,2	%76,9	%75	%77,5	2 yıl-OSK= (PET+%42) (PET-%86) (BT+%70) (BT-%80)
			BT	%55,6	%58,8	%57,7	%41,7	%71,4	
		88 lenfoma olgusu (tam yanıt ve diğer yanıtlar)	PET	%61,5	%90,3	%81,8	%72,7	%84,8	2 yıl-OSK= (PET+%33) (PET-%90) (BT+%65) (BT-%86,6)
			BT	%69,2	%56,5	%60,2	%40,0	%81,4	
Tüm hastaların analizi	2012	190 HL+383 HDL	PET	%67,4	%95,2	%86,6	%86,3	%86,6	-
		124 HL+299 HDL	BT	%65,7	%51,2	%55,8	%38,4	%76,3	

4. Lenfomaların Takibinde FDG-PET ve FDG-PET/BT

Lenfoma tanılı hastalar tedavi sonrasında, nüks ve ikincil maligniteler yönünden takip edilmelidirler. Lenfomalarda FDG-PET/BT takibi birçok merkezde standart olarak kullanılsa da, birinci remisyondan sonra görülebilecek olan nükslerin erken saptanması için belirli bir takip yönetimi hakkında fikir birliği yoktur (277). Rutin takipte FDG-PET/BT kullanımının yüksek duyarlılığına rağmen özellikle maliyet, radyasyon yükü ve olası gereksiz tedaviye sebep olabilecek yanlış pozitiflikler (%30-%80) nedeni ile fayda ile zarar oranı iyi hesaplanmalıdır (322).

FDG-PET/BT ile takip edilen birinci remisyondaki 192 Hodgkin hastasının incelendiği geriye dönük bir analizde; takip amaçlı 474 FDG-PET/BT'nin 37'sinde (%7,8) yanlış pozitiflik, 11'inde (%2,3) gerçek pozitiflik biyopsi yapılarak veya klinik takip görüntülemeleri ile saptanmıştır. Takipte FDG-PET/BT'in olumlu öngörü oranı %22,9 bulunmuş ve FDG-PET/BT ile herhangi bir olay saptama maliyeti 100000\$ olarak hesaplanmıştır (279). Daha güncel bir çalışmada ise, toplam 161 Hodgkin lenfomalı hastaya 299 takip amaçlı FDG-PET/BT incelemesi yapılmış (ortalama hasta başına 1,9 FDG-PET/BT) ve 21 gerçek pozitif (%7) ve 55 yanlış pozitif (%18,3) FDG-PET/BT görülmüştür. Çalışmada görülen gerçek pozitifliklerin ikisinde, mide adenokarsinom ve T hücreli lenfoma gibi farklı malign hastalıklar saptanmış ve asemptomatik hastalarda çekilen rutin amaçlı 211 FDG-PET incelemesinin gerçek pozitiflik oranı %5, olumlu ve olumsuz öngörü %22 ile %100, duyarlılığı %100, özgüllüğü %82 olarak hesaplanmıştır (280). Takipleri FDG-PET/BT ile yapılan 59 HL tanılı ve 47 HDL tanılı (yavaş ile agresif seyirli) hastanın 199 FDG-PET/BT'sinin değerlendirildiği başka bir çalışmada; nüks ile uyumlu metabolik tutulumun saptandığı 27 FDG-PET/BT incelemesinin 14 (%7)'ünde (10 hasta) yanlış pozitiflik, 13 (%6,5)'ünde (8 hasta) ise gerçek pozitiflik saptanmıştır. Çalışmada; doku biyopsisi yapılarak FDG-PET/BT'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %92, olumlu öngörü oranı %48, olumsuz öngörü oranı %100 ve tanısal doğruluğu %93 saptanmıştır (281). Zinzani tarafından yapılan çalışmada (323) ise DBBHL, HL, foliküler

lenfomalı hastalarda FDG-PET takibi ile %43 yanlış pozitiflik saptanmıştır. Terasawa ve ark.'nın (324) yaptıkları bir meta analizinde hastalık nüksünü ön görmede FDG-PET'in duyarlılığı ile özgüllüğü; Hodgkin lenfoma için %50-%100, Hodgkin dışı lenfoma için %67-%100 arasında saptanmıştır.

Bizim çalışmamızın verilerine bakıldığında; tanı amaçlı olan biyopsiler dışlandığında, 32 hastaya takip sırasındaki FDG-PET/BT doğrultusunda 37 biyopsi (20 HDL, 17 HL ön tanıli biyopsi) yapılmıştı. Bu biyopsileri sonucunda toplam 21 yanlış pozitif, 16 gerçek pozitif FDG-PET/BT görüntülemesi saptandı. Literatür ile uyumlu olarak; takip amaçlı FDG-PET/BT'nin duyarlılığı %100, özgünlüğü %92,1 doğruluğu %92,6, olumlu öngörü ve olumsuz öngörü oranları ise %43,2 ve %100 saptandı. Diğer çalışmalarla benzer şekilde; biyopsi sonuçlarına göre, takip amaçlı çekilen FDG-PET/BT'lerin %5,67'sinin gerçek pozitif, %7,45'inin yanlış pozitif olduğu görüldü. Gerçek pozitif biyopsiye sahip olan hastaların 2'sinde akciğer kanseri, 1'inde renal hücreli karsinom gibi 3 hastada ikincil malignite saptandı.

Takipte FDG-PET kullanımı hakkında veriler; ilgili çalışmaların genellikle geriye dönük olması, prospektif verilerin farklı risk kategorilerinde yeterli olmaması, PET'in yorumlanmasındaki farklılıklar ve randomize çok merkezli çalışmaların olmaması nedeniyle düşük güvenilirliğe sahiptir. DBBHL ve ileri evre Hodgkin lenfomada nüksler; özellikle Hodgkin için ilk 12 ayda, DBBHL için 3. ,4. ve 18. aylarda belirgin olmak üzere sıklıkla tedaviden sonraki ilk 3 yıl içinde görülmektedir (325). Nüks ve ikincil tümörler yönünden hastanın takibinde görüntülemelerden çok hastanın klinik değerlendirmesinin daha önemli olduğu düşünülse de bazı çalışma gruplarının önerileri mevcuttur. NCCN kılavuzunda, DBBHL ve foliküler lenfomada görüntüleme takibi önerilirken, Hodgkin lenfoma için takip amaçlı FDG-PET kullanımını önerilmemektedir (282). ESMO kılavuzu ise rezidü hastalığın değerlendirilmesi dışında rutin görüntüleme önermezken, tedavinin sonunda mümkünse yanıtın değerlendirmesi amacı ile FDG-PET önermektedir (283). IWG (The International Working Group) grubu ise ESMO ile benzer şekilde takipte rutin görüntüleme yapılmasını önermemektedir (236).

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Hicks EB, Rappaport H, Winter WJ. Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* 1956;9: 792–821.
3. Rappaport H, Berard CW, Butler JJ, Dorfman RF, Lukes RJ, Thomas LB. Report of the committee on histopathological criteria contributing to staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971;31: 1864–5.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition; International Agency for Research on Cancer (IARC). France: Lyon Cedex; 2008.
5. De Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18-FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2001;12: 29–37.
6. Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL, Fuller LM, McLaughlin PW, Manning JT, North LB, Cabanillas FC. Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1986;4: 859–65.
7. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31: 1860–1.
8. Rosenberg SA, Boiron M, DeVita VT Jr, Johnson RE, Lee BJ, Ultmann JE, Viamonte M Jr. Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res* 1971;31: 1862–3.
9. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506–14.
10. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987–94.
11. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004;104:1258–65.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". *Am J Clin Oncol* 1982;5: 649–55.
13. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (eds). *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach (Medical, Surgical, & Radiation Oncology)*. 10th edition. Jersey City (NJ): CMPMedica; 2007.
14. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004;104:2635–42.
15. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, Regan

D, Kison P, Fisher S, Kroll S, Wahl RL. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441–9.

16. Fermé C, Mounier N, Diviné M, Brice P, Stamatoullas A, Reman O, Voillat L, Jaubert J, Lederlin P, Colin P, Berger F, Salles G. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002;20: 467–75.

17. Reeder CB, Ansell SM. Novel therapeutic agents for B-cell lymphoma: developing rational combinations. *Blood* 2011;117:1453–62.

18. Re D, Thomas RK, Behringer K, Diehl V. From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma: biologic insights and therapeutic potential. *Blood* 2005;105:4553–60.

19. Tubiana M. Hodgkin's disease: historical perspective and clinical presentation. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9: 503–530.

20. Hodgkin T. On some morbid appearances of absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1832;17: 68-114.

21. Wilks S: Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. *Guy's Hosp Rep* 1865;11: 56-67.

22. Reed D: On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1902;10: 133–196.

23. Sternberg C. Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. *Z Heilk* 1898; 19: 21-90.

24. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al.(eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.

25. SEER Stat Fact Sheets: Hodgkin Lymphoma. Available from <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> (Date of access 02.04.2012).

26. Crowther D, Sutcliff S, Bonadonna G Hodgkin's disease in adults. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U (eds). *Oxford Textbook of Oncology*, vol 2: 1st edition. New York: Oxford University Press; 1995. 1720-5.

27. Clarke CA, Glaser SL, Keegan TH, Stroup A. Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 1441–7.

28. Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K, Orentreich N, Polk BF, Vogelstein J. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* 1989;320: 689–95.

29. Alexander FE, Lawrence DJ, Freeland J, Krajewski AS, Angus B, Taylor GM, Jarrett RF. An epidemiologic study of index and family infectious mononucleosis and adult Hodgkin's disease: evidence for a specific association with EBV+ve HD in young adults. *Int J Cancer* 2003;107:298–302.

- 30.** Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, Purtilo DT, Sklar J. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1987; 129:86–91.
- 31.** Bechtel D, Kurth J, Unkel C, Kuppers R: Transformation of BCR-deficient germinal-center B cells by EBV supports a major role of the virus in the pathogenesis of Hodgkin and posttransplantation lymphomas. *Blood* 2005;106:4345-50.
- 32.** Benharroch D, Shemer-Avni Y, Myint YY, Levy A, Mejirovsky E, Suprun I, Shendler Y, Prinsloo I, Ariad S, Rager-Zisman B, Sacks M, Gopas J. Measles virus: evidence of an association with Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2004;91: 572-9.
- 33.** Shivapurkar N, Harada K, Reddy J, Scheuermann RH, Xu Y, McKenna RW, Milchgrub S, Kroft SH, Feng Z, Gazdar AF. Presence of simian virus 40 DNA sequences in human lymphomas. *Lancet* 2002;359:851-2.
- 34.** Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, Adami HO. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 1466-74.
- 35.** Lindelof B, Eklund G: Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site. *Lancet* 2001;358:1696-8.
- 36.** Niens M, Jarrett RF, Hepkema B, Nolte IM, Diepstra A, Platteel M, Kouprie N, Delury CP, Gallagher A, Visser L, Poppema S, te Meerman GJ, van den Berg A. HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;110:3310–15.
- 37.** Kaplan H: The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology* 1962;78: 553-61.
- 38.** Gupta RK, Gospodarowicz MK, Lister TA: Clinical evaluation and staging of Hodgkin's disease. In Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al (eds): *Hodgkin's Disease*. 1st edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1999.223-240.
- 39.** Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting (erratum in *J Clin Oncol* 8: 1602, 1990) (see comments). *J Clin Oncol* 1989;7: 1630-6.
- 40.** Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Crema A, Ricevuti G, Federico M, Di Prisco U, Ascari E. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer* 1985; 56: 2874-80.
- 41.** Loeffler M, Pfreundschuh M, Hasenclever D, et al. Prognostic risk factors in advanced Hodgkin's disease. Report of the German Hodgkin Study Group. *Blut* 1988;56: 273-81.
- 42.** Proctor SJ, Taylor P, Mackie MJ, Donnan P, Boys R, Lennard A, Prescott RJ. A numerical prognostic index for clinical use in identification of poor-risk patients with Hodgkin's disease at diagnosis. The Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) Therapy Working Party. *Leuk Lymphoma* 1992;7(Suppl):17-20.
- 43.** Sanchez-Aguilera A, Montalban C, de la Cueva P, et al: Tumor microenvironment and mitotic checkpoint are key factors in the outcome of classic Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;108:662-8.

44. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, Behringer K, Eich HT, Josting A, Pfistner B, Diehl V, Engert A; German Hodgkin Study Group. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8003-11.
45. Biti G, Cimino G, Cartoni C, et al. Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy for the treatment of pathologic stage I-IIA Hodgkin's disease: eight-year update of an Italian prospective randomized study. *J Clin Oncol*. 1992;10: 378-382.
46. Jones E, Mauch P: Limited radiation therapy for selected patients with stages IA and IIA Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol*. 1996; 6: 162-171.
47. Specht L, Horwich A, Ashley S: Salvage of relapse of patients with Hodgkin's disease in clinical stages I or II who were staged with laparotomy and initially treated with radiotherapy alone. A report from the international database on Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 30: 805-11.
48. Horwich A, Specht L, Ashley S: Survival analysis of patients with clinical stages I or II Hodgkin's disease who have relapsed after initial treatment with radiotherapy alone. *Eur J Cancer* 1997; 33: 848-53.
49. Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3495-502.
50. Goldstone AH. The case for and against high-dose therapy with stem cell rescue for early poor prognosis Hodgkin's disease in first remission. *Ann Oncol* 1998; 9(Suppl 5):83-5.
51. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3128-35.
52. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357: 1916-27.
53. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al: Very brief (8 week) chemotherapy (CT) and low dose (30 Gy) radiotherapy (RT) for limited stage Hodgkin's disease (HD): preliminary results of the Stanford-Kaiser G4 study of Stanford V + RT. *Blood* 1999; 94:1717a.
54. Andreas Engert, Annette Pluetschow, Hans T, et al. Combined Modality Treatment of Two or Four Cycles of ABVD Followed by Involved Field Radiotherapy in the Treatment of Patients with Early Stage Hodgkin's Lymphoma: Update Interim Analysis of the Randomised HD10 Study of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2005;106:2673.
55. Federico M, Bellei M, Brice P, et al. EBMT/GISL/ANZLG/SFGM/GELA Intergroup HD01 Trial. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol* 2003;21: 2320-5.
56. Zittoun R, Audebert A, Hoerni B, et al. Extended versus involved fields

irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985;3: 207-14.

57. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P: ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2835-41.

58. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21: 3601-8.

59. Diehl V, Brillant C, Engert A, et al. Recent interim analysis of the HD11 trial of the GHSG: Intensification of chemotherapy and reduction of radiation dose in early unfavorable stage Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2005;106;816.

60. Noordijk E, Thomas J, Fermé C, van't Veer MB. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *J Clin Oncol* 2005;23; 6505.

61. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 1986;104:739-46.

62. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPPCa. *Cancer* 1975;36: 252-9.

63. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 27-37.

64. Viviani S, Ragni G, Santoro A, Perotti L, Caccamo E, Negretti E, Valagussa P, Bonadonna G. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer* 1991;27: 1389-92.

65. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep.* 1979;63: 1727-33.

66. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, Green MR, Gottlieb A, Peterson BA. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992;327:1478-84.

67. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med.* 2002;346:1417-8.

68. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, Canellos GP, Peterson BA. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 607-14.

69. Proctor SJ, Mackie M, Dawson A, White J, Prescott RJ, Lucraft HL, Angus B, Jackson GH, Lennard AL, Hepplestone A, Taylor PR. A population-based study of intensive multi-agent chemotherapy with or without

autotransplant for the highest risk Hodgkin's disease patients identified by the Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) prognostic index. A Scotland and Newcastle Lymphoma Group study (SNLG HD III). *Eur J Cancer* 2002;38: 795-806.

70. Saghatchian M, Djeridane M, Escoffre-Barbe M, et al. Very high risk Hodgkin's disease (HD): ABVd (4 cycles) plus BEAM followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) and radiotherapy (RT) versus intensive chemotherapy (3 cycles)(INT-CT) and RT: Four-year results of the GOELAMS H97-GM multicentric randomized trial. *Proc ASCO J Clin Oncol*. 2002;21; 263.

71. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al: Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 818-29.

72. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117:4208-17.

73. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, Al-Farsi K, Nagy T, Franke N, Tsang R, Keating A, Crump M, Kuruvilla J. Different response to salvage chemotherapy but similar posttransplant outcomes in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2010;95: 1496-502.

74. Josting A, Kátay I, Rueffer U, Winter S, Tesch H, Engert A, Diehl V, Wickramanayake PD. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dex-BEAM). *Ann Oncol* 1998;9: 289-95.

75. Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, et al. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide +/- cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood* 1994;83: 1193-9.

76. Gribben JG, Linch DC, Singer CR, et al. Successful treatment of refractory Hodgkin's disease by high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1989; 73: 340-4.

77. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051-4.

78. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2065-71.

79. Norton L, Simon R: The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep*. 1986;70: 163-9.

80. Josting A, Rudolph C, Mapara M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005;16: 116-23.

- 81.** Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1996;14: 572-8.
- 82.** Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, de Witte T, Santini G, Blaise D, Greinix H, Ferrant A, Cornelissen J, Schmitz N, Goldstone AH; European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Lymphoma Registry. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31: 667-78.
- 83.** Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, et al. Fludarabine melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica.* 2008;93: 257-64.
- 84.** Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2008;26: 455-62.
- 85.** Smith SM, van Besien K, Carreras J, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14: 904-12.
- 86.** Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol.* 1998;16: 584-8.
- 87.** Zinzani PL, Bendandi M, Stefoni V, Albertini P, Gherlinzoni F, Tani M, Piccaluga PP, Tura S. Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. *Haematologica.* 2000;85: 926-9.
- 88.** Blum KA, Johnson JL, Niedzwiecki D, Cannellos GP, Cheson BD, Bartlett NL. A phase II study of bortezomib in relapsed Hodgkin lymphoma: preliminary results of CALGB 50206. *J Clin Oncol.* 2006;24:7576
- 89.** Kuruvilla J, Song K, Mollee P, Panzarella T, McCrae J, Nagy T, Crump M, Keating A. A phase II study of thalidomide and vinblastine for palliative patients with Hodgkin's lymphoma. *Hematology.* 2006;11: 25-9.
- 90.** Younes A, Romaguera J, Hagemester F, et al. A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease. *Cancer.* 2003;98: 310-4.
- 91.** Younes A. Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;2009:507-19.
- 92.** Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Jaffe ES, et al (eds). *World Health Organization Classification of Tumours.* Lyon, France, IARC Press;2001. 1–352.
- 93.** Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr, Pollack ES, Brown CC, Horn JW, Percy CL, Myers MH, McKay FW, Fraumeni JF Jr. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947–84. *J Natl Cancer Inst.* 1987;79: 701–70.
- 94.** Heslop HE: *Biology and treatment of Epstein-Barr virus-associated*

non-Hodgkin lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;2005:260–266.

95. Ramos-Casals M, la Civita L, de Vita S, et al. Characterization of B cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57: 161–70.

96. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundström C, Klareskog L. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 692–701.

97. Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood* 1995;86: 3619–39.

98. Carbone A, Gloghini A. AIDS related lymphomas: From pathogenesis to pathology. *Br J Haematol.* 2005;130:662–70.

99. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: A model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006;107:3034–44.

100. Zucca E, Berton F, Roggero E, Bosshard G, Cazzaniga G, Pedrinis E, Biondi A, Cavalli F. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998;338:804–10.

101. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, Delmas B, Valensi F, Cacoub P, Brechot C, Varet B, Troussard X. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347: 89–94.

102. Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004;31: 232–40.

103. Nelson NJ. Studies examine whether persistent organic agents may be responsible for rise in lymphoma rates. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 1490–1.

104. Kato I, Koenig KL, Watanabe-Meserve H, Baptiste MS, Lillquist PP, Frizzera G, Burke JS, Moseson M, Shore RE. Personal and occupational exposure to organic solvents and risk of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in women (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16: 1215–24.

105. GLOBOCAN 2008; Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr> (Date of access 02.04.2012).

106. Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, Steinberg SM, Dunleavy K, Jaffe ES, Abati A, Stetler-Stevenson M, Wilson WH. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005;105:496-502.

107. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. In: Armitage JO, Wilson WH (eds). Chapter:112: Non-Hodgkin's lymphoma. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier;2008:2382.

108. Shipp MA, Harrington DP, et al. A predictive model for aggressive

non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.

109. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109:1857-61.

110. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:1937-47.

111. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003;3: 185-97.

112. Dalla-Favera R, Migliazza A, Chang CC, Niu H, Pasqualucci L, Butler M, Shen Q, Cattoretti G. Molecular pathogenesis of B cell malignancy: The role of BCL-6. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999;246:257–63;discussion 263–265.

113. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, Rives S, Martínez A, Bosch F, Colomer D, Falini B, Montserrat E, Campo E. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;101: 78–84.

114. Barrans SL, Carter I, Owen RG, Davies FE, Patmore RD, Haynes AP, Morgan GJ, Jack AS. Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2002;99: 1136–43.

115. Hill ME, MacLennan KA, Cunningham DC, et al. Prognostic significance of BCL-2 expression and bcl-2 major breakpoint region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: A British National Lymphoma Investigation Study. *Blood* 1996;88: 1046–51.

116. Ichikawa A, Kinoshita T, Watanabe T, Kato H, Nagai H, Tsushita K, Saito H, Hotta T. Mutations of the p53 gene as a prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997;337:529–34.

117. Copie-Bergman C, Plonquet A, Alonso MA, Boulland ML, Marquet J, Divine M, Möller P, Leroy K, Gaulard P. MAL expression in lymphoid cells: Further evidence for MAL as a distinct molecular marker of primary mediastinal large B-cell lymphomas. *Mod Pathol* 2002;15: 1172–80.

118. Joos S, Otaño-Joos MI, Ziegler S, Brüderlein S, du Manoir S, Bentz M, Möller P, Lichter P. Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma is characterized by gains of chromosomal material including 9p and amplification of the REL gene. *Blood* 1996;87: 1571–8.

119. Spicer J, Smith P, MacLennan K, Hoskin P, Hancock B, Linch D, Pettengell R. Long-term follow-up of patients treated with radiotherapy alone for early-stage histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004;90: 1151-5.

120. Miller TP, LeBlanc M, Spier C, et al. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 2001;98: 724–725a.

121. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al: CHOP alone compared with CHOP

plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007;25: 787-92.

122. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, et al: Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients. *Blood* 1999;94: 3289-93.

123. Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al: Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br J Cancer* 2004;90: 372-6.

124. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J, et al: Novel treatment of Burkitt lymphoma with dose-adjusted EPOCH-rituximab: preliminary results showing excellent outcome. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;108;2736

125. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-6.

126. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:4284-9.

127. Tilly H, Mounier N, Lederlin P, Brière J, Dupriez B, Sebban C, Bosly A, Biron P, Nouvel C, Herbrecht R, Bordessoule D, Coiffier B. Randomized comparison of ACVBP and m-BACOD in the treatment of patients with low-risk aggressive lymphoma: the LNH87-1 study. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 2000;18: 1309-15.

128. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood* 1994;83: 1460-6.

129. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:626-33.

130. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-41.

131. Verdonck LF, Notenboom A, de Jong DD, MacKenzie MA, Verhoef GE, Kramer MH, Ossenkuppele GJ, Doorduijn JK, Sonneveld P, van Imhoff GW. Intensified 12-week CHOP (I-CHOP) plus G-CSF compared with standard 24-week CHOP (CHOP-21) for patients with intermediate-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 trial of the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). *Blood* 2007;109:2759-66.

132. Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, Quesnel B, Fillet G, Lederlin P, Coiffier B, Tilly H, Gabarre J, Guilmin F, Hermine O, Reyes F; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin*

Oncol 2002;20: 2472-9.

133. 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.

134. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004; 350:1287-95.

135. Metayer C, Curtis RE, Vose J, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood* 2003;101:2015-23.

136. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.

137. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24: 3121-7.

138. Pfreundschuh M, Kloess M, Zeynalova S, et al: Six vs. eight cycles of bi-weekly chop-14 with or without rituximab for elderly patients with diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL): results of the completed RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006;108;205.

139. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-91.

140. Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al: Cancer Leukemia Group B. A cancer and leukemia group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 2012;97: 758-65.

141. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2—associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003;101:4279-84.

142. Winter JN, Weller EA, Horning SJ, et al. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* 2006;107:4207-13.

143. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-11.

144. Gavrilocic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24: 4570-4.

145. Fliessbach K, Helmstaedter C, Urbach H, et al. Neuropsychological outcome after chemotherapy for primary CNS lymphoma: a prospective study. *Neurology* 2005; 64: 1184-8.

- 146.** Silvani A, Salmaggi A, Eoli M, et al. Methotrexate based chemotherapy and deferred radiotherapy for primary central nervous system lymphoma (PCNSL): single institution experience. *J Neurooncol* 2007; 82: 273-9.
- 147.** Yamanaka R, Homma J, Sano M, Tsuchiya N, Yajima N, Shinbo Y, Hasegawa A, Onda K, Tanaka R. Immuno-chemotherapy with a combination of rituximab, methotrexate, pirarubicin and procarbazine for patients with primary CNS lymphoma-A preliminary report. *Leuk Lymphoma* 2007;48: 1019-22.
- 148.** Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. *Ann Oncol*. 2012 Apr 3. [Epub ahead of print].
- 149.** Bishop PC, Rao VK, Wilson WH. Burkitt's lymphoma: Molecular pathogenesis and treatment. *Cancer Invest* 2000;18: 574-83.
- 150.** Smeland S, Blystad AK, Kvaloy SO, Ikonomou IM, Delabie J, Kvalheim G, Hammerstrom J, Lauritzsen GF, Holte H. Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens. *Ann Oncol*. 2004;15: 1072-8.
- 151.** Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14: 925-34.
- 152.** Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, Tou C, Harvey E, Morris E, Cairo MS. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;97: 2998-3003.
- 153.** Divine M, Casassus P, Koscielny S, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Ann Oncol* 2005;16: 1928-35.
- 154.** Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995;85: 664-74.
- 155.** Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992;80: 2471-8.
- 156.** Magrath IT, Haddy TB, Adde MA. Treatment of patients with high grade non-Hodgkin's lymphomas and central nervous system involvement: is radiation an essential component of therapy? *Leuk Lymphoma* 1996;21: 99-105.
- 157.** Lacasce A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberg D, Shipp M. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45: 761-7.
- 158.** Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13: 1264-74.
- 159.** Van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult

- Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2005;19: 945-52.
- 160.** Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17: 2461-70.
- 161.** Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-80.
- 162.** Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7: 750-62.
- 163.** Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16: 3803-9.
- 164.** Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23: 7013-23.
- 165.** Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;150:200-8.
- 166.** Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC, Zehnder J, Jones C, Blank J, McFarland T, Bottner W, Rezazadeh H, Werndli J, Bailey HH; Wisconsin Oncology Network. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol* 2006;17: 1418–23.
- 167.** Kenkre VP, Long WL, Eickhoff JC, Blank JH, McFarland TA, Bottner W, Rezazadeh H, Werndli JE, Bailey HH, Kahl BS. Maintenance rituximab following induction chemo-immunotherapy for mantle cell lymphoma: long-term follow-up of a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Leuk Lymphoma* 2011;52: 1675-80.
- 168.** Neelapu SS, Kwak LW, Kobrin CB, et al: Vaccine-induced tumor-specific immunity despite severe B-cell depletion in mantle cell lymphoma. *Nat Med* 2005;11: 986-91.
- 169.** Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23: 1984-92.
- 170.** Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. *Ann Oncol* 2008;19: 1327-30.
- 171.** Rummel MJ, Nierderle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as firstline treatment of patients with

advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2009;114:168;405.

172. Dreyling M, Hoster E, Hermine O, et al. European Mantle Cell Lymphoma Network: An Update on Current First Line Trials. (10th International Conference on Malignant Lymphoma) *Ann Oncol* 2008;19(suppl 4);300

173. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* 2010;115:1530-3.

174. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;113:4144-52.

175. Lefrere F, Delmer A, Suzan F, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia* 2002;16: 587-93.

176. Van't Veer MB, de Jong D, MacKenzie M, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol* 2009;144:524-30.

177. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21: 4407-12.

178. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24: 4867-74.

179. Zaja F, De Luca S, Vitolo U, et al. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;114:683; 1713.

180. Wang L, Fayad L, Hagemeister F, et al. A Phase I/II study of lenalidomide in combination with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 114:1064;2719.

181. Morrison VA, Johnson JL, Jung S, et al. A phase II trial of bortezomib plus lenalidomide for relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) (CALGB 50501): Results of a planned interim analysis. *J Clin Oncol* 2010;28(15 suppl):599s;8106.

182. O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, Molineaux CJ, Kunkel LA, Gerecitano JF, Orlovski RZ. A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2009;15: 7085-91.

183. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009;27: 1492-501.

184. Zelenetz A, Donnelly G, Pandit-Tarkar N, et al. Sequential rituximab with tositumomab/I131 tositumomab followed by CHOP chemotherapy is a safe

and highly effective regimen. *Ann Oncol* 2005;16(suppl 5):54;64.

185. Blum KA, Baiocchi RA, Alinari L, et al. A Phase II trial of induction plus maintenance rituximab and bortezomib in patients with relapsed/refractory mantle cell (MCL) and follicular (FL) non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2008; 112:1049; 3053.

186. Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I, et al. Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23: 5347-56.

187. Kaufmann H, Raderer M, Wöhrer S, Püspök A, Bankier A, Zielinski C, Chott A, Drach J. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:2269-71.

188. Reeder C, Gornet MK, Habermann TM, et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Blood* 2007; 110:44a; 121.

189. Rizzieri DA, Feldman E, Dipersio JF, Gabrail N, Stock W, Strair R, Rivera VM, Albitar M, Bedrosian CL, Giles FJ. A phase 2 clinical trial of deforolimus (AP23573, MK-8669), a novel mammalian target of rapamycin inhibitor, in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2008;14: 2756-62.

190. Jaffe ES. Pathobiology of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;2006:317-22.

191. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999;93: 3913-21.

192. Zinzani PL, Bendandi M, Martelli M, et al. Anaplastic large-cell lymphoma: clinical and prognostic evaluation of 90 adult patients. *J Clin Oncol* 1996;14: 955-62.

193. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111: 5496–504.

194. Jagasia M, Morgan D, Goodman S, Hamilton K, Kinney M, Shyr Y, Stein R, Zic J, Greer J. Histology impacts the outcome of peripheral T-cell lymphomas after high dose chemotherapy and stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2004;45: 2261–7.

195. Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A, et al. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;146:171–9.

196. Georgakis GV, Younes A. Heat-shock protein 90 inhibitors in cancer therapy: 17AAG and beyond. *Future Oncol* 2005;1: 273–81.

197. Piva R, Chiarle R, Manazza AD, et al. Ablation of oncogenic ALK is a viable therapeutic approach for anaplastic large cell lymphomas. *Blood* 2006;107:689–97.

198. Li YX, Liu QF, Fang H, et al. Variable clinical presentations of nasal and Waldeyer ring natural killer/T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2009;15: 2905-12.

199. Kwong YL, Chan AC, Liang R, Chiang AK, Chim CS, Chan TK, Todd D,

Ho FC. CD56+ NK lymphomas: clinicopathological features and prognosis. *Br J Haematol* 1997;97: 821–9.

200. Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, Nakamura S, Kim WS, Sng I, Vose J, Armitage JO, Liang R; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009;113:3931–7.

201. Chan JK, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WY, Chan CH, Cheung MM, Lau WH. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997;89: 4501–13.

202. Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24: 181–9.

203. Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/ T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009;27: 6027–32.

204. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2009;27: 5594–600.

205. Avilés A, Cleto S, Castañeda C, Nambo MJ. CMED in the treatment of nasal natural killer cell lymphoma with distant metastases. *Hematology* 2007;12: 241–4.

206. Pautier P, Devidas A, Delmer A, et al. Angioimmunoblastic-like T-cell non Hodgkin's lymphoma: outcome after chemotherapy in 33 patients and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 1999;32: 545-52.

207. Anagnostopoulos I, Hummel M, Finn T, et al. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood* 1992; 80: 1804-12.

208. Bruns I, Fox F, Reinecke P, Kobbe G, Kronenwett R, Jung G, Haas R. Complete remission in a patient with relapsed angioimmunoblastic T-cell lymphoma following treatment with bevacizumab. *Leukemia* 2005;19: 1993-5.

209. Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ: Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. *Leuk Lymphoma* 2007;48: 521-5.

210. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003;102:4261-9.

211. Konuma T, Ooi J, Takahashi S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48: 630-2.

212. Dearden CE, Foss FM. Peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17: 1351-66.

213. Dearden C. Alemtuzumab in peripheral T-cell malignancies. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19: 391-8.

214. Dang NH, Pro B, Hagemester FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007;136:439-47.

- 215.** Piekarczyk RL, Robey RW, Zhan Z, et al. T-cell lymphoma as a model for the use of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: impact of depsipeptide on molecular markers, therapeutic targets, and mechanisms of resistance. *Blood* 2004;103:4636-43.
- 216.** Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004;22: 2172-6.
- 217.** Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD, et al. Primary therapy for adults with T-cell lymphoblastic lymphoma with hematopoietic stem-cell transplantation results in favorable outcomes. *Ann Oncol* 2007;18: 535-40
- 218.** Ter-Pogossian MM. The origins of positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 1992;22: 140-9.
- 219.** Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the biodistribution of F-18-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1978;19: 1154-61.
- 220.** Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30: 1419-37.
- 221.** Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. FDG-PET/CT in oncology. German Guideline. *Nuklearmedizin* 2007;46: 291-301.
- 222.** 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.
- 223.** 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.
- 224.** 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.
- 225.** Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003;101:3875–6.
- 226.** Okada J, Yoshikawa K, Itami M, Imaseki K, Uno K, Itami J, Kuyama J, Mikata A, Arimizu N. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: A comparison with proliferative activity. *J Nucl Med* 1992;33: 325-9.
- 227.** 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.
- 228.** 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.

229. 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.

230. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, Ratib O, Phelps ME, Czernin J. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2004;6: 411-6.

231. 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.

232. 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.

233. 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.

234. 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.

235. 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.

236. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 579-86.

237. 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.

238. 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.

239. 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.

240. 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.

241. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-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.

- 242.** 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.
- 243.** 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.
- 244.** 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.
- 245.** 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.
- 246.** 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.
- 247.** 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.
- 248.** Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13: 1356-63.
- 249.** Safar V, Dupuis J, Jardin F, et al. Early 18fluorodeoxyglucose PET scan as a prognostic tool in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with an anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114; 98.
- 250.** Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al. Interim 18-FDG positron emission tomography/computed tomography (PET) failed to predict different outcome in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients treated with rituximab-CHOP. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114;99.
- 251.** Micallef IN, Maurer MJ, Witzig TE, et al. PET scan results of NCCTG N0489: epratuzumab and rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy (ER-CHOP) in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114;137.
- 252.** Zinzani PL, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Fanti S, Pellegrini C, Stefoni V, Derenzini E, Quirini F, Baccarani M. Midtreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2011;117:1010-8.
- 253.** Zinzani PL, Tani M, Fanti S, et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol* 2006;17: 1296-1300.
- 254.** Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16: 1160-8.

- 255.** 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.
- 256.** 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.
- 257.** 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.
- 258.** Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005;35: 186–96.
- 259.** 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.
- 260.** Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000;39: 543-53.
- 261.** 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.
- 262.** Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG, Ehninger G. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001;115:793-800.
- 263.** Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, Bihl H. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease *Cancer* 2001;91: 302-10.
- 264.** Spaepen K, Mortelmans L. Evaluation of treatment response in patients with lymphoma using [18F]FDG-PET: differences between non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Q J Nucl Med.* 2001;45: 269-73.
- 265.** Dittmann H, Sokler M, Kollmannsberger C, et al. Comparison of 18 FDG-PET with CT scans in the evaluation of patients with residual and recurrent Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rep* 2001;8: 1393-9.
- 266.** Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 2001;98: 2930-4.
- 267.** Lavelly WC, Delbeke D, Greer JP, Morgan DS, Byrne DW, Price RR, Hallahan DE. FDG PET in the follow-up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57: 307-15.
- 268.** Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. Prognostic value of PET using 18 F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med.* 2003;44: 1225-31.

- 269.** Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, Fillet G. 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.
- 270.** Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, Kim H, Takvorian T, Ng AK, Mauch PM, Canellos GP, van den Abbeele AD. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma* 2004;45: 85-92.
- 271.** Panizo C, Pérez-Salazar M, Bendandi M, Rodríguez-Calvillo M, Boán JF, García-Velloso MJ, Richter J, Rocha E. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual Hodgkin's disease mediastinal masses. *Leuk Lymphoma* 2004;45: 1829-33.
- 272.** Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, et al. 18 FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep* 2005;14: 1209–14.
- 273.** 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.
- 274.** 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.
- 275.** 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.
- 276.** 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.
- 277.** Wagner-Johnston ND, Bartlett NL. Role of routine imaging in lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9: 575–84.
- 278.** Moser EC, Noordijk EM, van Glabbeke M, Teodorovic I, de Wolf-Peeters 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.
- 279.** 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.
- 280.** 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.
- 281.** García Vicente AM, Bellón Guardia M, Soriano Castrejón A, et al. 18 F-FDG-PET/CT in the surveillance of patients with lymphoma: Detection of asymptomatic recurrences. *Rev Esp Med Nucl*. 2012;31: 22–7.

- 282.** 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 .
- 283.** 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.
- 284.** Castellucci P, Nanni C, Farsad M, et al. Potential pitfalls of 18 F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: Prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun* 2005;26: 689-94.
- 285.** Chua SC, Rozalli FI, O'Connor SR. Imaging features of primary extranodal lymphomas. *Clin Radiol* 2009;64: 574–88.
- 286.** Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, Jäger U, Chott A, Raderer M. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. *Oncology* 2003;64: 336–40.
- 287.** Bishu S, Quigley JM, Schmitz J, et al. F 18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography in the assessment of peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2007;48: 1531–8.
- 288.** Reske SN. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(Suppl 1):89-96.
- 289.** Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, Mortelmans L. Positron emission tomography with [(18)F]FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(Suppl 1):97-105.
- 290.** Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography (PET) for response assessment of lymphoma: consensus of the imaging Subcommittee of International Harmonization Project (IHP) in lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 571-8.
- 291.** Sugawara Y, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med* 1999;40: 1456-62.
- 292.** 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.
- 293.** 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.
- 294.** 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.
- 295.** Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003;102: 53-9.
- 296.** Schot BW, Pruijm 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.

- 297.** Martin D, Abeloff, James O, Armitage, Allen S, Lichter, John E, Niederhuber (eds). *Clinical Oncology*. 2nd edition. Philadelphia, Churchill-Livingstone; 2000.
- 298.** Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29: 1844-54.
- 299.** Chihara D, Oki Y, Onoda H, Taji H, Yamamoto K, Tamaki T, Morishima Y. High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol* 2011;93: 502-8.
- 300.** Döbert N, Menzel C, Berner U, Hamscho N, Wördehoff N, Mitrou P, Grünwald F. Positron emission tomography in patients with Hodgkin's disease: correlation to histopathologic subtypes. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18: 565-71.
- 301.** Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, Sakata S, Tateishi U, Tanaka M, Fujita H, Inayama Y, Ishigatsubo Y. SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51: 279-83.
- 302.** Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, et al: FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31: 325-9.
- 303.** Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJ, Lammertsma AA, et al. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med* 2000;27: 731-43.
- 304.** La Fougere C, Hundt W, Brockel N, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33: 1417-25.
- 305.** Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25: 721-8.
- 306.** Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91: 482-9.
- 307.** Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma: A bicenter trial. *Cancer* 2001;91: 889-99.
- 308.** Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 2002;112:262-8.
- 309.** Munker R, Glass J, Griffeth LK, Sattar T, Zamani R, Heldmann M, Shi R, Lilien DL. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2004;15: 1699-704.
- 310.** Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50: 1257-60.

- 311.** Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, Paone G, Talbot JN, Rahmouni A, Meignan M. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 2007;48: 1626-32.
- 312.** Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, Haioun C, Meignan M. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment at 4cycles of chemotherapy. *J Nucl Med* 2009;50: 527-33.
- 313.** Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, et al. Hodgkin lymphoma: response assessment by revised International Workshop Criteria. *Leuk Lymphoma* 2007;48: 1539–47.
- 314.** Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, et al. Aggressive and indolent non- Hodgkin's lymphoma: response assessment by integrated International Workshop Criteria. *Leuk Lymphoma* 2007;48: 1522–30.
- 315.** Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy-is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology* 2007;244:257-62.
- 316.** Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, et al. Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol* 2010;28: 1415-21.
- 317.** Reinhardt MJ, Herkel C, Althoefer C, Finke J, Moser E. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: when do we really need FDG PET? *Ann Oncol* 2005;16: 1524-9.
- 318.** Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94: 429-33.
- 319.** Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999;10: 1181-4.
- 320.** Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, Homb A, Siegel BA, Bartlett NL. 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med* 2011;52: 386-92.
- 321.** Gigli F, Nassi L, Negri M, et al: Interim 18-FDG positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:3607
- 322.** Gallamini A, Kostakoglu L. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with lymphoma: a fox hunt? *Haematologica* 2012;97: 797-9.
- 323.** Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27: 1781-7.

- 324.** Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med* 2008;49: 13-21.
- 325.** Canellos GP, Horwich A. Management of recurrent Hodgkin's disease. In: Mauch P, Armitage J (eds). *Hodgkin's disease*. 1st edition. Philadelphia: Lippincott; William & Wilkins; 1999. 505-19.

KISALTMALAR

- A.B.D: Amerika Birleşik Devletleri
ABH: Aktive B hücre
ABHL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma
AD-AKHN: Azaltılış dozda Allojenik kök hücre nakli
AKHN: Allojenik kök hücre nakli
ALK: Anaplastik lenfoma kinaz ekspresyonu
BCL: B cell lenfoma
BCNU: karmustin
BCR: Breakpoint point cluster
BL: Burkitt lenfoma
BNLI: British National Lymphoma Institute
BT: Bilgisayarlı tomografi
CALGB: Cancer and Leukemia Group B
DBHL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DNA: Deoksiribonükleik asit
DÖ hücreli: Doğal öldürücü hücreli (Natural killer cell)
DSHNHL: The Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin'Lymphome
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBV: Epstein-Barr herpes virüs
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC: European Organization for Research and treatment of Cancer;
GELA: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
ESMO: The European Society of Medical Oncology
FDG-PET/BT: F18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografinin kombine edildiği tomografi
FDG-PET: F18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
FL: Foliküler lenfoma

FLİPİ: Foliküler International Prognostic Index
GART: Genişletilmiş alan radyoterapisi
GATLA: Gropo Argentino de Tratamiento de la Leucemia
GCSF: Granülosit koloni stimulan faktör
GHSG: German Hodgkin's Lymphoma Study Group
GMB: Germinal merkez B-hücre
HDL: Hodgkin dışı lenfoma
HHV-8: Human herpesvirus-8
HIV: Human immunodeficiency virus
HL: Hodgkin lenfoma
HSK: Hastaliksız sağ kalım
HTLV-1: Human T cell leukemia/lymphoma virus-1
I V: İntravenöz
IHP: Uluslararası Harmonizasyon Projesi
INTM: Istituto Nazionale Tumori Milan
IWC: International Workshop Criteria
IWG: The International Working Group
İPİ: International Prognostic Index
İPS: International Prognostic Score
KHL: Klasik Hodgkin lenfoma
KT: Kemoterapi
LDH: Laktat dehidrogenaz
LFHL: Lenfositten fakir Hodgkin lenfoma
LZHL: Lenfositten zengin Hodgkin lenfoma
MALT: Mucosa associated lymphoid tissue
mCi: Miliküri
MHL: Mantle hücreli lenfoma
MR: Magnetik rezonans
MSHL: Mikst sellüler Hodgkin lenfoma
M-TOR: Mammalian target of Rapamycin
MZL: Marjinal zon lenfoma
NCCN: National Cancer Center Network

NCIC: National Cancer Institute of Canada
NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
NSHL: Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma
OKHN: Otolog kök hücre nakli
OSK: olaysız sağ kalım
P53: Protein 53
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PMBHL: Primer mediastinal B hücreli lenfoma
PO: Per oral
PSSSL: Primer santral sinir sistemi lenfoması
RNA: Ribonükleik asit
ROC: Receiver operator characteristic
RSH: Reed-Sternberg hücrelerinin
RSK: Relapsız sağ kalım
RT: Radyoterapi
SK: sağ kalım
STLRT: Subtotal lenfoid radyoterapi
SUD: Standart tutulum değeri
SUV: Standart uptake value
SUV_{max}: Maksimum standart uptake value
SV: Simian virüs
SWOG: South western Oncology Group
TART: tutulmuş alan radyoterapisi
TB: tedavi başarısı
TdT: Terminal deoksinükleotidil transferaz
TLRT: tüm lenfoid radyoterapi
YDKT: Yüksek doz kemoterapi
YDMTX: Yüksek doz metotreksat

TABLO LİSTESİ

Tablo-1a: Hodgkin Lenfoma Dünya Sağlık Örgütü 2008 Sınıflaması.....	2
Tablo-1b: Hodgkin dışı Lenfoma Dünya Sağlık Örgütü 2008 Sınıflaması.....	3
Tablo-2: Yeni Tanı Almış Lenfomada Değerlendirme.....	4
Tablo-3: Ann Arbor / Cotswolds Evrelemesi.....	5
Tablo-4: Lenfomada Kullanılan Kemoterapotiklerin Genel Özellikleri.....	6
Tablo-5: Hodgkin Lenfomada Tutulum Bölgelerinin Sıklığı.....	10
Tablo-6: Hodgkin Lenfomada EORTC, GELA ve GHSG, NCIC Gruplarınca Önerilen Prognostik Sınıflama.....	12
Tablo-7: İleri Evre Hodgkin Lenfomada Uluslararası Prognostik Skorumla..	13
Tablo-8: Hodgkin Lenfomada Sık Kullanılan Kemoterapi Rejimleri.....	14
Tablo-9: Evre I-II İyi Prognostik Grupta Radyoterapi Ve Kemoterapi Uygulamaları ile İlgili Çalışmalar.....	15
Tablo-10: Evre I-II Kötü Prognostik Grupta Radyoterapi ve Kemoterapi Uygulamaları ile İlgili Çalışmalar.....	16
Tablo-11: Hodgkin Dışı Lenfomaların Klinik Sınıflaması.....	22
Tablo-12: HDL'nin Major Alt Tiplerinin Klinik Özellikleri.....	24
Tablo-13: HDL'da ECOG Skoruması, İPİ ve R-İPİ Sistemi.....	25
Tablo-14: Bazı Lenfoma Tiplerinde FDG Tutulumu.....	40
Tablo-15: Ara değerlendirmede PET ile İlgili Yapılan Çalışmalar.....	45
Tablo-16: Hodgkin Lenfomada Tedavi Sonunda PET'in Öngörü Yeteneği ile İlgili Çalışmalar.....	47
Tablo-17: FDG-PET'de Lenfomayı Taklit Eden Hastalıklar.....	51
Tablo-18: Gerçek Pozitif Görüntülemelerin Tanımlatıcı Analizleri.....	63
Tablo-19: Yanlış Pozitif Görüntülemelerin Tanımlatıcı Analizleri.....	64
Tablo-20: Klinik İzlem Doğrultusunda Tedavi Sonu SUVmax Değerlerinin Tanımlayıcı Analizleri.....	66
Tablo-21: Patolojik Değerlendirme Sonucunda Hesaplanan Uygun SUVmax Değerleri ve Lezyon Boyutları.....	69

Tablo-22: Hastalarda Klinik Değerlendirme Sonucunda Hesaplanan Uygun Tedavi Sonu SUVmax Değerleri.....	70
Tablo-23: Klinik ve Patolojik Değerlendirmelerin Birleştirilmesi Sonucunda Hesaplanan Uygun SUVmax Değerleri.....	70
Tablo-24: Tedavi Yanıtı Değerlendirilen Hastalarda Tanıların ve Değerlendirilen Süreçlerin, Cinsiyet ve Yaşların Dağılımı.....	71
Tablo-25: Tedavi Yanıtı Değerlendirilen Hastalardaki Klinik Özelliklerin Özeti.....	73
Tablo-26: Değerlendirilen Süreçteki Kabul Edilen Evrelerin Dağılımı.....	73
Tablo-27: Hastaların Aldığı Tedavilerin Dağılımı.....	74
Tablo-28: Tanı ile Evrelere Göre Kemoterapi ve Ortanca Siklus Sayıları.....	74
Tablo-29: Hastaların Kabul Edilen Tedavi Yanıtlarının İstatistiksel Analizi.....	75
Tablo-30: Hastaların Evrelere Göre Kabul Edilen Tedavi Yanıtları.....	75
Tablo-31: Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde IWC Ölçütleri ve Kabul Edilen Tedavi Yanıtlarının Karşılaştırılması.....	76
Tablo-32: Tedavi Yanıtı Değerlendirilen Hastaların İzlemleri ve Son Durumları.....	77
Tablo-33: Hastaların Değerlendirilen Süreçten Bağımsız Olarak Tanı Sonrasındaki Sağ Kalımları.....	77
Tablo-34: Hastaların Tanılara, Süreçlerine, Evrelerine Göre Değerlendirilen Sağ Kalımları (SK) ve Sağ Kalım Oranları.....	80
Tablo-35: Değerlendirilen Süreçteki Evrelerin Dağılımı ve Evreleme Yöntemleri Arasındaki Farklılıklar.....	82
Tablo-36: Bilgisayarlı Tomografi Yanıtlarına Göre Tedavi Sonrası Değerlendirilen Süreçteki İzlem.....	84
Tablo-37: Bilgisayarlı Tomografi Yanıtlarına Göre Tedavi Sonrası Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum.....	85
Tablo-38: Bilgisayarlı Tomografinin Lenfomada Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği.....	88
Tablo-39: FDG-PET/BT ile Beraber Klinik Değerlendirme Sonrası Kabul Edilen Yanıtı Göre Tedavi Sonrası Değerlendirilen Süreçteki İzlem.....	89

Tablo-40: FDG-PET/BT ile Beraber Klinik Değerlendirme Sonrası Kabul Edilen Yanıtı Göre Tedavi Sonrası Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum.....	90
Tablo-41: FDG-PET/BT ile Beraber Klinik Değerlendirme Sonrası Kabul Edilen Yanıt.....	93
Tablo-42: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Varlığına Göre Değerlendirilen Süreçteki İzlem.....	95
Tablo-43: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Varlığına Göre Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum.....	95
Tablo-44: Lenfomada, Rezidü Varlığına Göre FDG-PET/BT'nin Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği.....	96
Tablo-45: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV $\leq 2,5$ Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki İzlem.....	97
Tablo-46: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV $\leq 2,5$ Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum.....	98
Tablo-47: Lenfomada, Rezidü Tutulum Sınırı SUV $\leq 2,5$ Kabul Edildiğinde FDG-PET/BT'nin Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği.....	98
Tablo-48: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 4 Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki İzlem.....	100
Tablo-49: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 4 Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum.....	100
Tablo-50: Lenfomada, Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 4 Kabul Edildiğinde FDG-PET/BT'nin Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği.....	101
Tablo-51: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 6 Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki İzlem.....	102
Tablo-52: Tedavi Sonrası FDG-PET/BT'deki Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 6 Kabul Edildiğinde Değerlendirilen Süreçteki En Son Durum.....	103
Tablo-53: Lenfomada, Rezidü Tutulum Sınırı SUV ≤ 6 Kabul Edildiğinde FDG-PET/BT'nin Tedavi Yanıtını Değerlendirmedeki Etkinliği.....	103
Tablo-54: Lenfomalarda PET ve PET/BT Kullanımı ile İlgili Klinik Çalışmaların Önerileri.....	104

Tablo-55: Bizim Çalışmamızdaki ve Diğer Çalışmalardaki Tanı Anındaki Biyopsilerin Ortanca ve Ortalama SUV _{max} Değerleri.....	108
Tablo-56: Lenfomaların Evrelendirilmesinde FDG-PET Kullanımı ile İlgili Çalışmalar.....	110
Tablo-57: Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Kullanılan IWC ve IWC+PET Ölçütleri.....	112
Tablo-58: FDG-PET'in Görsel Değerlendirmesinde Yapılan Öneriler.....	113
Tablo-59: İtti'nin Çalışması ile Bizim Çalışmamızdaki Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortanca ve Ortalama SUV _{max} Değerlerinin Karşılaştırılması.....	114
Tablo-60: Diğer Çalışmalar ile Bizim Çalışmamızdaki Nicel SUV _{max} Değerlerinin İstatistiksel Analizlerinin Karşılaştırılması.....	115
Tablo-61: Brepoels'in (313, 314) ve Bizim Çalışmamızdaki Yanıt Değerlendirme Yöntemlerinin Tanı Alt Tiplerine Göre Karşılaştırılması.....	118
Tablo-62: Bizim Çalışmamız ile Diğer Çalışmalardaki Gerçek ve Yanlış Pozitif Tedavi Sonu FDG-PET'lerdeki Biyopsilerin Ortanca ve Ortalama SUV _{max} Değerlerinin Karşılaştırılması.....	119
Tablo-63: Lenfomada Tedavi Sonrası Görüntülemelerin Etkinliği ile İlgili Yapılan Çalışmalar.....	120

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Lenfomalarda Radyoterapi Uygulama Alanları.....	6
Şekil-2: Reed- Stenberg Hücresi.....	7
Şekil-3: Hodgkin Lenfomada Tanı ve Mortalite Yaş Dağılımı.....	8
Şekil-4: Hodgkin Dışı Lenfomada Tanı ve Mortalite Yaş Dağılımları.....	22
Şekil-5: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı Verileri Işığında Lenfomaların Ülkelere Göre Yaş Dağılımları ve Standardize Edilmiş Mortalite, İnsidans Oranları.....	23
Şekil-6: Değerlendirme Gruplarının Dağılımı.....	55
Şekil-7: Patolojik Değerlendirme Sonucunda Yanlış Pozitif ve Gerçek Pozitif Kabul Edilen FDG-PET/BT'lerdeki SUV_{max} Dağılımları.....	65
Şekil-8: Klinik İzlem Sonucunda Yanlış Pozitif ve Gerçek Pozitif Kabul Edilen Tedavi Yanıtının Değerlendirildiği FDG-PET/BT'lerdeki SUV_{max} Dağılımları.....	67
Şekil-9: BT'deki Tedavi Yanıtına Göre Değerlendirilen Süreçteki Toplam Sağ Kalımlar.....	86
Şekil-10: BT'deki Tedavi Yanıtına Göre Olaysız Sağ Kalımlar.....	87
Şekil-11: Lenfomalarda Kabul Edilen Yanıt Göre Değerlendirilen Süreçteki Toplam Sağ Kalımlar.....	91
Şekil-12: Lenfomalarda Kabul Edilen Yanıt Göre Değerlendirilen Süreçteki Olaysız Sağ Kalımlar.....	92

TEŞEKKÜR

Beni yetiőtiren ve bana her zaman destek olan sevgili aileme;

Eğitim ve öğretimime bilgi ve deneyimleriyle yaptıkları katkılardan dolayı U.Ü.T.F. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Abbas YURTKURAN'a, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN'a ve diğer tüm Sayın U.Ü.T.F. Öğretim Üyelerine;

U.Ü.T.F'deki çalışma sürem boyunca bilgi ile deneyimlerinden faydalandığım meslektaşlarıma ve beraber çalıştığım hastane personeline;

Saygı ve sevgilerimle teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Konya'da doğmuşum. Konya'da 1986 yılında başladığım ilköğrenimimi İzmir'de tamamladım. 1998 yılında İzmir Bornova Mustafa Kemal Lisesi'den mezun oldum. Aynı yıl İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. 2005 yılında Tıp Fakültesi'den mezun olduktan sonra 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak meslek hayatıma başladım.