

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Agresif B Hücreli Hodgkin Dışı ve Hodgkin Lenfomada İlk Basamak Tedavi Yanıtının FDG-PET/BT İle Değerlendirilmesinde Rezidüel SUV_{max}

Celal ACAR¹, Vildan ÖZKOCAMAN², Ali Tayyar AKPINAR³, Fahir ÖZKALEMKAŞ²

¹ Denizli Devlet Hastanesi Hematoloji Kliniği, Denizli.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmada; lenfomada ilk basamak tedavi sonrasında Flor-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET/BT) rezidüel SUV_{max} değerine göre duyarlılık ve özgünlüğünün geriye dönük olarak klinik takip veya biyopsi sonuçları doğrultusunda belirlenmesi amaçlandı. Çalışmaya Ocak 2004-Mayıs 2012 tarihleri arasında takip edilen, 18 yaş üzeri, agresif B hücreli Hodgkin dışı lenfoma (Yüksek dereceli sınıflandırılmamış B hücreli lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma [DBBHL], mantle hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma) ve Hodgkin lenfoma (klasik ve nodüler predominant) tanılı 69 hasta dahil edildi. Tedavi sonu FDG-PET/BT'leri değerlendirilen hastaların ortalama takip süresi 40 ay olup ortalama yaş 49,7 ± 15,5 yılı olarak hesaplandı. Klinik takipte standart tedavi sonrası 23 Hodgkin lenfoma olgusunun sadece birinde, 46 Hodgkin dışı lenfoma olgusunun 10'unda (%21) relaps gözlemlendi. Hodgkin dışı lenfomalı 7 olgu (%15) ise tedaviye dirençli idi. Hastaların ortalama relaps süresi 20 ay idi. Rezidü SUV_{max} > 3,5 kabul edildiğinde duyarlılık, özgüllük, olumlu öngörü, olumsuz öngörü, doğruluk oranları sırası ile %66,6, %94,1, %80, %88,9, %87 olarak hesaplandı. Sonuç olarak; Gallamini kriterleri ile benzer şekilde tedavi sonu FDG-PET/BT'deki en yüksek doğruluğa sahip rezidüel SUV_{max} sınır değerinin >3,5 olduğu saptandı. ROC analizlerinde ise SUV_{max} >4 değerinin %96 özgüllüğe sahip olduğu ve görsel değerlendirmenin şüpheli olduğu lenfomalarda bu sınır değerinin anlamlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma. Tedavi sonu FDG-PET/BT. Rezidüel SUV_{max}. Yanıt değerlendirme.

Residual SUV_{max} in FDG-PET/CT Evaluation after First-Line Treatment in Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's and Hodgkin's Lymphoma

ABSTRACT

The purpose of this study was to assess the sensitivity and specificity of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) according to the residual SUV_{max} value in patients with lymphoma after firstline therapy using clinical follow-up or the biopsy results, retrospectively. Total 69 patients diagnosed with aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma (high grade unclassified B-cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL], mantle-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma) and Hodgkin's lymphoma (classic and nodular predominant) who were clinically followed up between January 2004 - May 2012 and older than 18 were included in the study. The median follow-up time was 40 months and the mean age was 49.7 ± 15.5 years in patients whose end-of-treatment FDG-PET / CT were assessed. Only one of the 23 patients with Hodgkin's lymphoma and 10 (21%) of the 46 non-Hodgkin's lymphoma patients were relapsed after the standard therapy in clinical follow-up. 7 (15%) non-Hodgkin's lymphoma patients were resistant to the therapy. Median time to relapse of the patients was 20 months. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy rates were calculated as 66.6%, 94.1%, 80%, 88.9%, 87%, respectively when the residual SUV_{max} cut-off value > 3.5 was accepted. In conclusion; residual SUV_{max} cut-off value > 3,5 has the highest accuracy in the end-of-treatment FDG-PET/CT similar to the Gallamini criteria. It was thought that SUV_{max} cut-off value > 4 which has 96% specificity in ROC analyzes also could be used in lymphomas which has a suspicious visual assessment.

Key Words: Lymphoma. End-of-treatment FDG-PET/CT. Residual SUV_{max}. Response evaluation.

Geliş Tarihi: 27 Eylül 2018
Kabul Tarihi: 28 Kasım 2018

Dr. Celal ACAR
Denizli Devlet Hastanesi,
Hematoloji Kliniği
Sırapapılar Mah. Şehit Albay Karaoğlanoğlu Cad. No:3
Merkezefendi
DENİZLİ
Tel.: 0533 360 85 93
E-posta: celalacar@yahoo.com

Lenfomalar, immün sistemden köken alan ve tüm kanserlerin yaklaşık % 3-4'ünü oluşturan malignitelere dir. Yüksek tedavi başarısına rağmen önemli oranda tedavi direnci veya nüks görülmesi nedeniyle lenfomaların tedavi ve takip planı önemlidir. Bu nedenle lenfomada tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesinde tümöral dokudaki metabolizma artışını saptayan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan FDG-PET/BT

sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle, Hodgkin ve diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi tedavi edilebilir lenfoma alt tiplerinde prognozun belirlenmesi için FDG-PET/BT ile yanıt değerlendirmenin önemi büyüktür¹. Ancak, klinik pratikte yanıtın değerlendirilmesi her zaman kolay olmamaktadır. 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 tiroid nodülleri gibi benign neoplazilerde yanlış pozitif FDG tutulumları görülebilir. Ayrıca, negatif FDG-PET/BT kesin olarak relaps hastalığı dışlayamamaktadır. Bazı durumlarda yanlış pozitif ve negatifliği dışlamak için klinik özellikler, diğer görüntüleme uygulamaları ve/veya biyopsi gerekebilmektedir.

FDG-PET/BT ile yanıt değerlendirmede tutulumun değerlendirilmesi; kısmen nicel (yarı kantitatif) bir gösterge olan SUV değeri ile veya tutulumun arka planını, karaciğeri ve dalağı, mediastinal kan havuzunu referans olarak tutulumun pozitif veya negatif olarak tanımlandığı görsel yöntem ile yapılabilir.

İlk olarak 1999 yılında klinisyenler, radyologlar ve patoloğlardan oluşan bir grup araştırmacı tarafından, lenfomada BT ile yanıt değerlendirilmesi ile ilgili IWC (International workshop criteria) kriterleri adını taşıyan ve birçok araştırma için yol gösterici olan bir kılavuz yayınlanmıştır². 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. PET kullanımının yaygınlaşması sonrasında yanıt değerlendirmenin standardize edilmesi amacı ile 2007 yılında PET’in kısmen nicel bir değer olan SUV yerine mediastinal kan akımının referans alındığı uluslararası harmonizasyon projesi (IHP, International Harmonization Project) geliştirilmiştir. İHP’de 2 santimden büyük ve mediastinal kan havuzundan fazla FDG tutulumu olan lezyonlar ile arka plandan daha fazla FDG tutulumu olan 2 santimden küçük lezyonların varlığı pozitif kabul edilmiştir³. Uluslararası harmonizasyon projesi sonrasında karaciğer ve mediastinal kan akımına göre lezyonların tanımlandığı 5 puanlı bir ölçek olan Deauville skorlama sistemi yaygınlaşmıştır⁴.

Bu çalışmada, tedavi sonu yanıt değerlendirilen hastalardaki gerçek ve yanlış pozitif FDG-PET/BT sonuçları klinik ve patolojik olarak incelenmiştir. Biyopsi ve klinik takip sonuçlarına göre rezidüel lezyonların uygun SUV_{max} değerleri bulunmaya çalışılmıştır. Tedavi sonu FDG-PET/BT’deki SUV_{max} değerlerinin duyarlılık ve özgünlüğü araştırılmıştır.

Yöntem ve İstatistik

Bu çalışmaya; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında Ocak 2004-Mayıs 2012 tarihleri arasında takip edilen, 18 yaş üzeri, tedavi sonu FDG-PET/BT çekilmiş olan agresif B hücreli Hodgkin dışı lenfoma (Yüksek dereceli sınıflandırılmamış B hücreli lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma [DBBHL], mantle hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma) ve Hodgkin lenfoma (klasik ve nodüler predominant) tanılı hastalar dahil edildi. Yerel merkezin (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, 13 Mart 2012 tarih ve 2012-6/9 numaralı onay) etik kurul onayı alındıktan sonra hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmada toplam 69 hastanın biyopsi sonuçlarına ve klinik takiplerine göre FDG-PET/BT’lerdeki SUV_{max} değerleri niceliksel olarak değerlendirildi. Hastaların rezidüel SUV_{max} değerleri fizyolojik olabilecek tutulumlar da dahil edilerek kaydedildi. FDG-PET/BT’de malign düşünülmeyen ve raporda SUV verilmeyen minimal tutulumlar SUV_{max} ≤2,5 olarak kabul edildi. Fizyolojik olduğu düşünülen veya hastalık ilişkili düşünülmeyen tiroid nodüllerinin SUV değerleri değerlendirilmeye alınmadı.

Tedavi yanıtları IWC kriterleri ve kantitatif SUV_{max} değerlerine göre değerlendirildi. IHP kriterlerinin çalışma verilerinin toplandığı dönemde yaygınlaşmamış olması nedeni ile IHP’ye göre değerlendirme yapılmadı. Tedavi sonu FDG-PET/BT’nin prognostik değeri takipte nüks, yanıtızlık veya ikincil malignite görülmesine göre belirlendi. Biyopsi ve klinik veriler doğrultusunda tedavi sonu ve takipte sonu FDG-PET/BT kullanımının duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü hesaplamaları yapıldı. Değişkenler sayı, yüzde (%) olarak, sürekli ölçümler ortalama (± standart sapma), ortanca değer (en az-en çok) olarak verildi. İstatistiksel veriler SPSS 13,0 programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Hodgkin lenfoma (HL) veya B hücreli Hodgkin dışı lenfoma (HDL) tanısı almış birinci basamak standart tedavi sonrası FDG-PET/BT ile yanıt değerlendirmesi ve takibi yapılan 69 hasta çalışmaya alındı. Ortalama yaş 49,7 ± 15,5 yıl olarak hesaplandı. Hastaların ortanca takip süresi 40 ay olarak hesaplandı. Takipte standart tedavi sonrası Hodgkin lenfomalı 23 olgunun sadece birinde relaps gözlemlendi. HDL tanılı 46 hastada ise 10 (%21) relaps, 7 (%15) dirençli hastalık görüldü. Hastaların ortanca relaps süresi ile 20 ay (Dağılım 4-55 ay) olarak hesaplandı. Hastaların cinsiyet, tanı ve aldığı tedavilerin dağılımı aşağıdaki Tablo I’de ifade edilmiştir.

Lenfomada Tedavi Yanıtı ve Rezidüel SUV_{max}

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	Erkek	43 (%67)		
	Kadın	26 (%33)		
Tanı	Hodgkin	23 (%33)	Klasik HL	21 (%91)
			NLPD HL	2 (%9)
	Hodgkin dışı	46 (%67)	DBBHL	34 (%74)
			Sınıflandırılmayan B hücreli	6 (%13)
			Mantle	4 (%8)
Burkitt	2 (%4)			
Tedavi	Hodgkin	ABVD		
	Hodgkin dışı	R-CHOP		
		CHOP		
		R-CVP		
		CVP		
		R-CNOP		
	23 (%100)			
37 (%80)				
6 (%13)				
1 (%2)				
1 (%2)				
1 (%2)				
Evre	Hodgkin	Evre I-II		7 (%30)
		Evre III-IV		16 (%70)
	Hodgkin dışı	Evre I-II		19 (%41)
		Evre III-IV		27 (%59)

a. Tedavi sonunda yapılan biyopsilere göre FDG-PET/BT'lerin analizi

Tedavi sonu yanıtızsızlık düşünülerek 10 hastaya biyopsi yapıldığı görüldü. Biyopsi ile 6 olguda benign lezyon saptandı. Benign biyopsilerden biri gastrointestinal perforasyonu olan bir Burkitt olgusunun kolostomi çevresindeki SUV 8,7 nodüler lezyon idi. Bu olgu kolostomi işlemine reaktif kabul edildiği için değerlendirilmeden dışlandı. Tiroid dokusunda SUV 5 nodüler tutulumu olan DBBHL olgusunun benign biyopsisi de fizyolojik durum olarak kabul edildiği için dışlandı ve yanlış pozitif olarak kabul edilmedi. Boyun bölgesini içeren mantle alana radyoterapi öyküsü olan bir DBBHL olgusunun benign sonuçlanan SUV 3,6 tutulumlu tonsil biyopsisi yanlış pozitif (YP) olarak kabul edildi. Tedavi sonrası 10 mm boyutlu, ılımlı SUV_{max} ($\leq 2,5$) tutulumuna sahip mediastinal lenf nodu olan DBBHL tanılı olgu ile SUV tutulumu olmayan 25 mm inguinal lenf nodu bulunan DBBHL tanılı olgu ve dalakta SUV tutulumu olmayan 25 mm nodül nedeni ile splenektomi yapılan HL tanılı olgunun biyopsileri benign olarak saptandı. Bu 3 olgunun FDG-PET/BT değerlendirmesi gerçek negatif (GN) olarak değerlendirildi. Tedavi sonu yapılan biyopsisi malign saptanan 4 olguda gerçek pozitiflik (GP) saptandı. Gerçek pozitifliklerin sadece biri DBBHL olarak yanıtızsızlık lehine idi. Diğer 3 gerçek pozitiflik ise renal hücreli karsinom, akciğer ve kolon adenokarsinom ile uyumlu idi. Tablo II'de tedavi sonu FDG-PET/BT'lerin biyopsi sonuçlarına göre değerlendirilmesi özetlenmiştir.

Tablo II. Tedavi sonunda FDG-PET/BT'lerin biyopsi sonuçlarına göre değerlendirilmesi

	Tanı	Biyopsi SUV _{max}	Biyopsi yeri	FDG-PET/BT değerlendirmesi			Yorum
				YP	GP	GN	
Benign biyopsiler	HDL	8,7	Kolostomi	+			Reaktif süreç nedeni ile yanlış pozitiflik dışlandı
	HDL	3,6	Tonsil	+			Yanlış pozitif (RT kullanımı)
	HDL	5	Tiroid nodülü	+			Reaktif süreç nedeni ile yanlış pozitiflik dışlandı
	HDL	$\leq 2,5$	Mediastinal lenf nodu			+	Gerçek negatif
	HDL	0	Inguinal lenf nodu			+	Gerçek negatif
	HL	0	Abdominal lenf nodu			+	Gerçek negatif
Malign biyopsiler	HDL	16,1	Böbrek		+		Gerçek pozitif (Sekonder malignite)
	HDL	9,7	Akciğer		+		Gerçek pozitif (Sekonder malignite)
	HDL	21,3	Kolon		+		Gerçek pozitif (Sekonder malignite)
	HDL	22,6	Mediastinal lenf nodu		+		Gerçek pozitif (Primer refrakter)

YP: Yanlış pozitif; GP: Gerçek pozitif; GN: Gerçek negatif

b. FDG-PET/BT'deki ortalama, ortanca ve sınır SUV_{max} değerleri

Hastalar değerlendirilirken yüksek klinik şüpheye sahip olan SUV 16,4 tutulumlu tiroid dokusu dışındaki tiroid tutulumları fizyolojik kabul edilip dışlandı. Ayrıca, saptanan 3 ikincil malignite olgusu da sonuçların lenfomaya özgü değerlendirilebilmesi için dışlandı. Takiplerinde remisyonunda olan hastaların ortalama SUV_{max} değerleri tüm olgular için ($n=47$) $1,3 \pm 1,8$; Hodgkin lenfomada ($n=22$) $1,2 \pm 1,6$; Hodgkin dışı lenfomada ($n=25$) $1,4 \pm 2$ olarak saptandı. Relaps veya dirençli olan hastalardaki tedavi sonu ortalama ve ortanca SUV_{max} değerleri tüm olgular için ($n=18$) $8,1 \pm 8,5$ ve $5,3$ (0-24,1) olarak hesaplandı. Hodgkin lenfoma grubunda tedavi sonrası SUV_{max} değeri 4,9 bir olguda relaps görüldü.

Tedavi sonu biyopsilerin ve klinik verilerin sonuçlarına göre uygun SUV_{max} değerlerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. İkincil maligniteler ve reaktif kabul edilen biyopsiler yukarıdaki ve tablo II'de ifade edildiği gibi hesaplamaya dahil edilmedi. ROC analizinde eğri altındaki alan ve uygun SUV_{max} değerleri Tablo III'de ifade edilmiştir.

Tablo III. Tedavi sonu SUV_{max} değerlerinin ROC analizi sonuçları

	Eğri Altındaki alan	SUV _{max}	Duyarlılık	Özgüllük
Tüm lenfomalar	0,74	4	%66	%96
Hodgkin lenfomalar	0,95	3,95	%100	%95
Hodgkin dışı lenfomalar	0,73	4	%65	%96

c. FDG-PET/BT'deki rezidüel SUV_{max} değerlerinin tedaviye yanıtın belirlenmesindeki etkisi

Olgularımızın tedavi yanıtları, verilerin toplandığı zamanlarda İHP kriterlerinin rutin olarak kullanılmaması nedeni ile tomografinin kullanıldığı İWC kriterleri kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca tedavi sonrası rezidüel kantitatif SUV_{max} değerlerinin yanıt değerlendirmesindeki yeri araştırıldı. Bir önceki analizlerdeki gibi reaktif ve lenfoma ile ilişkili olduğu düşünülmeyen tiroid nodülleri ile biyopsi sonucuna göre ikincil malignite saptanan FDG-PET/BT'ler FDG tutulumu görülmesine rağmen lenfoma açısından yanıtı olarak kabul edildi. Rezidüel lezyonların SUV_{max} değerlerinin kantitatif değerlendirilmesi $SUV_{max} > 2,5$; $> 3,5$; > 5 olarak 3 şekilde yapıldı. Tedavi sonunda FDG-PET/BT ile değerlendirmenin İWC kriterlerine göre daha yüksek doğruluğu sahip olduğu görüldü. Lenfomalar arasında ise Hodgkin lenfomada FDG-PET/BT'nin daha yüksek doğruluğa sahip olduğu görüldü. Özellikle, Hodgkin'de rezidü $SUV_{max} > 3,5$ varlığında %100 duyarlılık ve %95,4 özgünlük oranları görüldü. Hodgkin dışı lenfomada ise rezidü $SUV_{max} > 3,5$ varlığında duyarlılıkta Hodgkin lenfomaya göre azalma izlendi. Tablo IV'de İWC ve rezidü SUV_{max} değerlendirmesinin duyarlılık, özgünlük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları belirtilmiştir.

Tartışma

Lenfomalardaki yüksek tedavi başarısına rağmen önemli sayıda hastada tedavi direnci veya nüks görülmesi nedeni ile tedavi ve takip planı önemlidir. Tedavi sonunda rezidü tutulum saptanması durumunda erken dönemde tedavi veya yakın klinik takip gibi seçenekler değerlendirilir. Bu nedenle rezidü tutulum varlığında mümkünse biyopsi ile hastalık gösterilmelidir. Biyopsinin yapılamadığı veya net bir bilgi veremediği bir durum ile karşılaşılabileceği için görüntülemenin özgüllüğü önem kazanmaktadır.

FDG-PET/BT kullanımı; Hodgkin ve agresif Hodgkin dışı lenfomaların evrelendirilmesinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve takibinde standart yöntemler arasında kabul edilmiştir¹. Yüksek özgünlük ve duyarlılığına rağmen FDG-PET/BT incelemesinde yanlış pozitiflikler ve negatiflikler görülebilir. Tedavi sonucu yanıt değerlendirmede FDG-PET/BT kullanımı ile ilgili çalışmalar, FDG-PET/BT yorumlanması farklılıklar nedeni ile heterojendir. FDG-PET/BT yorumlanmasında kantitatif (SUV temelli) veya görsel yöntemler (İHP veya Deauville) kullanılmaktadır. Son yıllarda Deauville kriterlerinin kullanımı yaygınlaşmış olmakla beraber SUV temelli kantitatif yöntemlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Kantitatif değerlendirme ile ilgili çalışmalarda rezidüel SUV_{max} , tedavi sonrası SUV_{max} değerindeki değişim oranları, metabolik tümör hacmi ve tümör ile karaciğer gibi tümör dışı bir organın tutulum oranları kullanılmaktadır. SUV_{max} rapörtörleri arasında tekrarlanabilirliğe sahip ve kısmen hacim etkilerinden etkilenmeyen ve rutin klinik uygulamalarda iyi bilinen bir parametredir. Bununla birlikte, SUV_{max} görüntülerin istatistiksel kalitesine bağlıdır ve özellikle küçük voksel varlığında ve düşük tutulumda sorun yaratabilir⁵. Ayrıca, hastanın kilosuna veya vücut yüzey alanına göre yapılan SUV hesaplanmasında ve PET'in görüntüleme şemasında olan farklılıklar SUV temelli PET değerlendirmelerinin güvenilirliğini azaltabilir⁶.

Tedavi yanıtlarının SUV_{max} ile değerlendirildiği çalışmalar genellikle ara değerlendirme ile ilgilidir. Bu çalışmada, tedavi sonu FDG-PET/BT'deki gerçek ve yalancı pozitiflikler klinik takiplerde görülen relaps veya yanıtızlık durumuna göre ve patoloji sonuçlarına göre (8 hastada) belirlendi. Sonuç olarak; tedavi sonu FDG-PET-BT'deki rezidüel lezyonların sınır SUV_{max} değerleri belirlenmeye çalışıldı.

Çalışmadaki hastaların çoğunluğu klasik HL ve DBBHL tanısına sahip idi. Tüm HL olguları ABVD ile tedavi edilmişken. HDL olgularının çoğu R-CHOP gibi ritüksimab temelli tedaviler almış idi. Dirençli ve

Tablo IV. Yanıt değerlendirmede İWC ile rezidü SUV_{max} değerlendirmesinin duyarlılık, özgünlük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları

Hasta grubu	Kriter	GP	YP	YN	GN	Duyarlılık	Özgünlük	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	Doğruluk
Tüm	İWC	8	12	10	39	%44,4	%76,4	%40	%79,6	%68,1
	$SUV_{max} > 2,5$	12	9	6	42	%66,6	%82,3	%57,1	%87,5	%78,2
	$SUV_{max} > 3,5$	12	3	6	48	%66,6	%94,1	%80	%88,9	%87
	$SUV_{max} > 5$	10	2	8	49	%55,5	%96	%83,3	%86	%85,5
Hodgkin	İWC	1	5	0	17	%100	%77,2	%16,6	%100	%78,2
	$SUV_{max} > 2,5$	1	3	0	19	%100	%86,3	%25	%100	%87
	$SUV_{max} > 3,5$	1	1	0	21	%100	%95,4	%50	%100	%95,6
	$SUV_{max} > 5$	1	0	0	22	%100	%100	%100	%100	%100
Hodgkin dışı	İWC	7	7	10	22	%41,2	%75,8	%50	%68,7	%63
	$SUV_{max} > 2,5$	11	6	6	23	%64,7	%79,3	%64,7	%79,3	%73,9
	$SUV_{max} > 3,5$	11	2	6	27	%64,7	%93,1	%84,6	%81,8	%82,6
	$SUV_{max} > 5$	10	1	7	28	%58,8	%96,5	%90,9	%80,0	%82,6

GP: Gerçek pozitif; YP: Yanlış pozitif; YN: Yanlış negatif; GN: Gerçek negatif

Lenfomada Tedavi Yanıtı ve Rezidüel SUV_{max}

relaps olan 18 hastanın sadece biri HL (mikst sellüler) tanılı iken relaps olan HDL grubunda ise 13 hasta DBBHL tanılı idi.

İkincil maligniteler, tiroid nodülleri gibi lenfoma ilişkili düşünülmemen tutulumlar dışlandığında SUV_{max} >3,5 olan 3 adet yanlış pozitif lezyonun radyoterapi (RT) öyküsü olan DBBHL tanılı bir hastanın tonsil dokusu, yine RT almış olan bir hastanın servikal lenf nodu idi. Son yanlış pozitiflik ise kolonda 8,9 tutulumun görüldüğü bir DBBHL olgusu idi. Olasılıkla radyoterapi ve kolonda görülebilecek fizyolojik tutulumların yanlış pozitifliklere neden olduğu düşünülmüştür. Çalışmadaki 3 hastada tedavi sonu değerlendirilmede ikincil malignitenin saptanması ilgi çekmektedir.

Metzer ve ark. çalışmasında pozitif ve negatif lezyonların ortalama SUV_{max} değerleri 9,73 ± 6,72 ve 1,94 ± 0,99 idi. Bizim çalışmamızda da ortalama SUV_{max} değerleri remisyonadaki hastalarda 1,3 ± 1,8; remis-

yonda olmayan hastalarda 8,1 ± 8,5 olarak saptanmıştır⁷.

Çalışmadaki tüm hastalar klinik takipleri ile beraber değerlendirildiğinde en iyi doğruluk Gallamini kriterleri ile benzer şekilde rezidüel SUV_{max} > 3,5 kabul edildiğinde elde edilmiştir⁸. Ancak Gallamini kriterleri HL tanılı hastalardaki ara değerlendirme sonuçlarına göre belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda, Hodgkin lenfomada SUV tabanlı değerlendirme yapıldığında olumsuz öngörü oranının %100 olması Hodgkin lenfomada PET'in oldukça özgün olduğunu işaret etmektedir. Yeterli HL tanılı hasta olmasa da Hodgkin lenfoma için rezidü SUV_{max} > 5 değerinin %100 doğruluğa sahip olduğu görülmüştür. Agresif HDL ile ilgili Manohar ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında yanlış pozitifliğin Gallamini kriterlerinde en aza indiği ve olumlu öngörünün arttığı görülmüştür. Olumsuz öngörü açısından Gallamini, İHP ve Deauville kriterlerinin benzer olduğu ifade edilmiştir⁹. Yanıt değerlendirme kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün

Tablo V. Yanıt değerlendirme kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün karşılaştırıldığı çalışmalar

Çalışmacı (değerlendirme zamanı)	Tanı (n= hasta sayısı)	Kriter	Duyarlılık	Özgüllük	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	Doğruluk	Referans
Naumann ve ark. (Tedavi sonu)	HL (n= 43)	SUV _{max} >3	%100	%93	%25	%100	%93	(11)
	HDL (n= 15)	SUV _{max} >3	%71	%100	%100	%80	%87	
	HL ve HDL (n= 58)	SUV _{max} >3	%75	%94	%67	%96	%91	
Lin ve ark. (2 kür sonu)	DBBHL (n= 92)	SUV _{max} >5	-	-	%84,6	%73,4	%75	(12)
Freudenberg ve ark. (Tedavi sonu)	HL ve HDL (n= 27)	SUV _{max} >2,5	%92,9	%100	%100	%92,9	%96,3	(13)
Itti ve ark. (4 kür sonu)	DBBHL (n= 80)	IHP kriterleri	%60	%83,6	%62,5	%82,1	%76,3	(14)
		SUV _{max} >2,8	%56	%87,3	%66,7	%81,4	%77,5	
Brepeols ve ark. (Tedavi sonu)	HL (n= 56)	IHP kriterleri	%55,6	%91,5	%55,6	%91,5	%85,7	(15)
		IWC kriterleri	%88,9	%29,8	%19,5	%93,3	%39,3	
Brepeols ve ark. (Tedavi sonu)	HDL (n= 55)	IHP kriterleri	%56,5	%93,8	%86,7	%75	%78,2	(16)
		IWC kriterleri	%78,3	%34,4	%46,2	%68,8	%52,7	
Manohar ve ark. (Tedavi sonu)	HDL (n= 69)	IHP kriterleri	%82,1	%63,4	%60,5	%83,9	%71	(9)
		Gallamini kriterleri	%82,1	%92,7	%88,5	%88,3	%88,4	
		Deauville kriterleri	%82,1	%85,3	%79,3	%87,5	%84	
Le Roux ve ark. (2 kür sonu) **Deauville skor 5 hastalar	HL (n= 90)	IHP kriterleri	%46,2	%74,0	%23,1	%89,1	%70	(17)
		Gallamini kriterleri	%46,2	%81,8	%30	%90	%76,7	
		Deauville kriterleri	%46,2	%93,5	%54,5	%91,1	%86,7	
Schaefer ve ark (Tedavi sonu) ** tüm pozitif olgular biyopsi ile kontrol edilmiş	HL (n= 66)	Patolojik FDG tutulumu	%100	%91	%85	%100	%100	(18)
		IWC	%87	%73,6	%51,9	%94,5	%77,7	
Cerci ve ark. (Tedavi sonu) ** PET, BT'de rezidüel hastalığı olanlara çekilmiş	HL (BT n= 127, PET n= 50)	Patolojik FDG tutulumu	%100	%92	%92,3	%100	%95,9	(19)
		IWC	%87	%73,6	%51,9	%94,5	%77,7	
Gallamini ve ark. (2 kür sonu)	HL (n= 260)	Deauville kriterleri	%73,3	%94,4	%73,3	%94,4	%90,8	(8)
Kajary ve ark. (Tedavi sonu)	HL (n= 66)	IHP kriterleri	%90,9	%89,1	%62,5	%98	%89,4	(20)
		Deauville kriterleri	%90,9	%92,7	%71,4	%98,1	%92,4	
		Gallamini kriterleri	%81,8	%92,7	%69,2	%96,2	%90,9	
Fallanca ve ark. (Tedavi sonu)	HL ve HDL (n= 101)	IHP kriterleri	%97	%67	%57	%98	%76	(21)
		Deauville kriterleri	%92	%87	%74	%92	%86	
Metzer ve ark. (Tedavi sonu)	HL ve HDL (n= 137)	IHP kriterleri	%97,2	%79,2	%62,5	%98,7	%83,9	(22)
		Deauville kriterleri	%97,2	%92	%81,4	%98,9	%93,4	
Bizim çalışmamız (Tedavi sonu)	HL ve HDL (n= 69)	IWC	%44,4	%76,4	%40	%79,6	%68,1	
		SUV _{max} > 2,5	%66,6	%82,3	%57,1	%87,5	%78,2	
		SUV _{max} > 3,5	%66,6	%94,1	%80	%88,9	%87	
		SUV _{max} > 5	%55,5	%96	%83,3	%86	%85,5	
	HL (n= 23)	IWC	%100	%77,2	%16,6	%100	%78,2	
		SUV _{max} > 2,5	%100	%86,3	%25	%100	%87	
		SUV _{max} > 3,5	%100	%95,4	%50	%100	%95,6	
		SUV _{max} > 5	%100	%100	%100	%100	%100	
	HDL (n= 46)	IWC	%41,2	%75,8	%50	%68,7	%63	
		SUV _{max} > 2,5	%64,7	%79,3	%64,7	%79,3	%73,9	
SUV _{max} > 3,5		%64,7	%93,1	%84,6	%81,8	%82,6		
SUV _{max} > 5		%58,8	%96,5	%90,9	%80,0	%82,6		

karşılaştırıldığı çalışmaların ve bizim çalışmamızın verileri tablo V'de özetlenmiştir. Bizim çalışmamızda Gallamini kriterlerini desteklemektedir.

Birçok çalışmada, Deauville kriterlerinin SUV tabanlı değerlendirmeye göre daha etkin olduğu ifade edilmiştir. Bu yüzden günümüzde SUV_{max} yerine sıklıkla Deauville kriterleri kullanılmaktadır. Deauville ve SUV_{max} arasındaki ilişki Biggi ve ark. çalışmasında irdelenmiştir. Deauville skorları ve SUV_{max} değerleri 240 Hodgkin lenfomalı olguda karşılaştırıldığında skor artışı ile SUV_{max} artışı arasında korelasyon gözlenmiştir. Ancak, skorlar ve ortalama SUV_{max} değerindeki arasında standart sapmalar nedeni ile çakışmalar görülmüştür. Bu nedenle; Deauville ve SUV_{max} arasında optimal bir bağlantı görülmemiştir. Çalışmada pozitif kabul edilen Deauville 4 ve 5 skoru olan hastalarda ortalama SUV_{max} sırası ile $4,1 \pm 1,2$ (2,1 - 7) ve $10,1 \pm 7,5$ (4,5 - 33,9) saptanmıştır¹⁰. Bu bulgulara dayanarak Deauville skoru yüksek ancak SUV_{max} değeri düşük olan bir olgunun dikkatle ele alınması gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızın en önemli olumsuz yanı zamanlama olarak yanıt kriterlerinin standardize edilmediği dönemlerde yapılması ve dosyadaki raporlara göre verilerin toplanması nedeni ile Deauville veya İHP kriterlerinin kullanılamamasıdır. Ayrıca, geriye dönük bir çalışma olması nedeni ile az hasta sayısı da diğer olumsuzluklardandır.

Tümörlerin SUV_{max} değerlerinin bir çok teknik faktör ve cihazdan etkilenebileceği ve merkezler arası değişkenliğe yol açabileceği bilinmektedir. Yine de; İHP kriterlerinde kısmi yanıt varlığında veya Deauville kriterlerinde şüpheli görülen lezyonlarda (bazı olgularda skor 3 gibi) SUV_{max} değerinin önemi artmaktadır. Çalışmada; Gallamini kriterleri ile benzer şekilde rezidüel SUV_{max} > 3,5 kabul edildiğinde özgülükteki azalma ile beraber duyarlılığın artması ile en yüksek doğruluğun elde edildiği görülmüştür. Çalışmamızdaki ROC analizlerine bakıldığında ise (Tablo-III) en yüksek özgülüğe sahip rezidü SUV_{max} değerinin >4 olduğu görülmüştür. Biggi ve ark. çalışmasında Deauville skoru 4 olan Hodgkin hastalarında ortalama SUV_{max} 4,1 olup bu değer kısmen bizim çalışmamız içinde uygundur¹⁰. Özellikle görsel değerlendirmede şüpheli olan ancak düşük SUV_{max} (SUV_{max} <4) varlığında hastalar daha dikkatle değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

- 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.
- 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- 53
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-86.
- Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 257- 60.
- Biggi A, Bergesio F, Chauvie S. Monitoring response in lymphomas: qualitative, quantitative, or what else?. *Leuk Lymphoma* 2018 Jul 22: 1- 7 (Baskıda).
- Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJ, Lammertsma AA. 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.
- Ur Metsler, Ravi Mohan, Vaughan Beckley, Hadas Moshonov, David Hodgson, Grainne Murphy. FDG PET/CT Response Assessment Criteria for Patients with Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma at End of Therapy: A Multiparametric Approach. *Nucl Med Mol Imaging* 2016; 50: 46- 53.
- 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.
- Manohar K, Bhagwant RM, Raja S, Bhattacharya A, Malhotra P, Varma S. Comparison of various criteria in interpreting end of therapy F-18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54 : 714- 9.
- Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD treated, advanced stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013; 54: 683- 90.
- 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.
- 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.
- Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, et al: FDG-PET/CT in restaging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 325- 9.
- 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 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med* 2009; 50: 527- 33.
- Brepeols L, Stroobants S, De Wever W, et al. Hodgkin lymphoma: Response assessment by revised International Workshop Criteria. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1539- 47.
- Brepeols 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.
- Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 38: 1064- 71.
- 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.

Lenfomada Tedavi Yanıtı ve Rezidüel SUVmax

19. 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.
20. Kajárya K, Molnár Z, Györke T, Szakáll S Jr, Molnár P, Lengyel Z. Comparison of the International Harmonization Project, London and Gallamini criteria in the interpretation of 18F-FDG PET/CT examinations after first-line treatment in Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun* 2014; 35(2): 169-75.
21. Fallanca F, Alongi P, Incerti E, et al. Diagnostic accuracy of FDG PET/CT for clinical evaluation at the end of treatment of HL and NHL: a comparison of the Deauville Criteria (DC) and the International Harmonization Project Criteria (IHPC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(10): 1837- 48.
22. Metser U, Mohan R, Beckley V, Moshonov H, Hodgson D, Murphy G. FDG PET/CT Response Assessment Criteria for Patients with Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma at End of Therapy: A Multiparametric Approach. *Nucl Med Mol Imaging* 2016; 50: 46- 53.

