



Lenfomalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET/BT

PET/CT in the Evaluation of the Treatment Response in Lymphomas

© Gözde Yaman Mütevelizade

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Manisa, Türkiye

Öz

Flor-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfoma hastalarında evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yüksek sensitivite ve doğruluğa sahip fonksiyonel ve metabolik bir görüntüleme yöntemidir. İnterim (iPET) ve tedavi sonu (ePET) PET/BT'de tedavi yanıtının objektif ve yüksek doğrulukla değerlendirilmesi hasta yönetiminin en önemli parametrelerinden biridir. Bu derlemede, lenfomalarda tedavi yanıtının PET/BT ile değerlendirilmesinde kullanılan standardizasyon çalışmaları, iPET ve ePET'in hasta yönetimindeki önemi, metabolik tümör belirteçleri ve tedavi sonrası PET/BT'de izlenebilecek tuzaklar değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, F-18 FDG PET/BT, tedavi yanıtı

Abstract

The Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is a functional and metabolic imaging modality with high sensitivity and accuracy for staging, restaging, and evaluation of response to treatment in Non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients. Objective and accurate evaluation of treatment response in interim (iPET) and end of treatment (ePET) PET/CT is one of the most important parameters of patient management. In this review, standardization studies used in the evaluation of treatment response with PET/CT in lymphomas, the importance of iPET and ePET in patient management, metabolic tumor markers and pitfalls that can be followed in PET/CT after treatment were evaluated.

Keywords: Lymphoma, F-18 FDG PET/CT, treatment response

Giriş

Globocan 2020 verilerine göre tüm dünyada Non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfoma (HL) yeni olgu sayıları sırasıyla 544.352 (%2,8) ve 83.087 (%0,4) olarak belirtilmiştir. Aynı verilere göre ülkemizde 2020 yılında 6.237 (%2,7) NHL, 1.520 (%0,65) HL olgusu saptanmıştır (1). Difüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL) en sık görülen lenfomadır (2). Günümüzde birçok malign hastalıkta olduğu gibi HL ve NHL'de de evreleme, tedaviye yanıt değerlendirme ve rezidü/nüks tespitinde Flor-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET/BT) başlıca role sahip fonksiyonel ve metabolik bir görüntüleme yöntemidir (3). PET'in lenfoma değerlendirmesinde konvansiyonel

görüntüleme yöntemlerine göre duyarlılığı ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4). Farklı histolojik tip lenfomalarda FDG duyarlılığı farklıdır. HL, DBBHL ve folliküler lenfoma (FL) gibi en sık görülen lenfoma subtiplerinin FDG afiniteleri genellikle yüksektir. Düşük gradlı lenfomalarda PET'in duyarlılığı düşüktür. Küçük lenfositik lenfomada, mantle hücreli lenfomada, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (*mucosa-associated lymphoid tissue - MALT*) lenfomada, ektranodal marjinal zon ve bazı kutanöz lenfomalarda değişken FDG tutulumu nedeniyle PET/BT değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır (5). Lenfomaların evrelemesinde "Gözden geçirilmiş Ann-Arbor evreleme sistemi" kullanılır (6).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Öğr. Gör. Uz. Dr. Gözde Yaman Mütevelizade, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Manisa, Türkiye

E-posta: gzdyanan@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5986-8777

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

PET/BT, HL ve NHL'li hastalarda evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yüksek sensitivite ve doğruluğa sahiptir. Hastalık tutulumuna sahip olup normal görünümdeki lenf nodları veya ekstra-nodal hastalık bölgeleri PET/BT ile tespit edilebilir (7). Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde lezyonların tedaviye yanıtı anatomik ve morfolojik (boyutsal) değişiklikler ile ifade edilir. Regresyon veya progresyonun sadece boyutsal olarak belirlenmesi ile aktif tümör, fibrozis, granülasyon/skar dokusu ve radyoterapiye bağlı değişiklikleri ayırt etmek mümkün olmayabilir. F-18 FDG PET/BT metabolik bir görüntüleme yöntemi olduğundan dokunun fonksiyonel durumu hakkında anatomik görüntüleme yöntemlerine göre daha faydalı bilgiler verir.

Lenfomalarda Tedaviye Cevap Değerlendirme Kriterleri

FDG afinitesi olan histolojik tip lenfomaların evrelemede başlıca kullanılan görüntüleme yöntemi olan PET/BT'nin tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanımı ile ilgili yıllar içerisinde bazı standardizasyon çalışmaları yapılmıştır. 1999 yılında "Uluslararası Çalışma Grubu (*International Working Group - IWG*)" NHL'de, BT ile görüntüleme boyut değişimini kriter olarak kullanan ve tedavi yanıtını standardize eden bir rapor yayınlamıştır (8). 2007 yılında IWG kriterlerine PET/BT ilave edilmiş ve lezyonlarda FDG tutulumunun, mediastinal kan havuzu aktivitesi referans alınarak görsel olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Tedavi sonrası BT görüntüleme rezidüel boyutu >2 cm olan ve FDG tutulumu mediastinal tutulumun üzerinde olan lezyonlar rezidüel aktif hastalık olarak değerlendirilmiştir (9). IWG kriterlerine PET/BT'nin eklenmesinin ardından lenfomaların tedavi sonu yanıt değerlendirilmesinde PET/BT birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak benimsenmiş, ayrıca kemosenitiviteyi değerlendirmek amacıyla erken (interim) PET/BT yapılması da önerilmiştir (10). 2009 yılında özellikle HL ve DBBHL hastalarında interim PET'in (iPET) tedavi başarısını öngörmeye güçlü bir prognostik belirteç olarak ortaya çıktığı, bu yüzden iPET'de standardize edilmiş yanıt kriterlerine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiş ve vizüel analiz ile değerlendirilen 5 dereceli skorlama sistemi olan Deauville skorlaması (DS) yayınlanmıştır (Tablo 1) (11). 2014 yılında yayınlanan Lugano kriterlerinde, FDG'ye düşük veya değişken afinite gösteren lenfoma alt tipleri için değerlendirmede BT'nin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmış, FDG tutulumu gösteren lenfomalarda hem iPET'de hem de tedavi sonrası çekilen PET/BT'de (ePET) DS ile yanıt

değerlendirilmesi önerilmiştir (12). Skor 1 ve 2 hem iPET hem de ePET'de tam metabolik yanıt (TMY); iPET'de FDG tutulumu azalan skor 4 ve 5 parsiyel metabolik yanıt (PMY) olarak değerlendirilmiştir. ePET'de FDG tutulumu azalan skor 4 ve 5 rezidüel hastalık; hem iPET hem de ePET'de FDG tutulumu artan veya yeni saptanan odağın izlendiği skor 4 ve 5 ise progresif metabolik hastalık (PMH) olarak kabul edilmiştir. iPET ve ePET'de belirgin FDG tutulum değişikliği izlenmeyen durum stabil hastalık (SH) olarak kabul edilir (Tablo 2). Skor 3 birçok açıdan tartışmalıdır. HL, DBBHL ve FL'de standart tedavi ile devam edildiğinde iPET'de izlenen skor 3'ün iyi prognoza sahip olduğunu söyleyen araştırmacılar olduğu gibi, skor 3'ün yetersiz yanıt olarak kabul edilmesini destekleyenler de bulunmaktadır. Bu nedenle skor 3'ün yorumlanması, değerlendirmenin zamanına, klinik bulgulara ve tedavi planına göre yapılmalıdır. Lenfoma ile ilgisi olmadığı düşünülen yeni FDG tutulum alanlarının varlığı DS sisteminde "skor X" olarak değerlendirilir. FDG tutulumunun fizyolojik olarak yoğun olduğu ekstranodal alanlarda ve Waldayer halkasında veya kemoterapi (KT) ve granulosit koloni stimulan faktör (G-SCF) ile aktive olan dalak ve kemik iliğinde FDG tutulumu karaciğer ve/veya mediastenden fazla izlenebilir. Bu durumda ilk lezyon bölgesine komşu doku fizyolojik tutulum bölgelerinden olsa bile lezyon bölgesinde görece düşük tutulum olması TMY olarak kabul edilir. HL tanısı olan bir hastaya PET/BT yapıldı ise kemik iliği biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Ancak DBBHL tanılı hastada PET negatif ise uyumsuz histolojiyi belirlemek amacıyla kemik iliği biyopsisi yapılması önerilir. Bu kılavuzlar özellikle tedavi tamamlanmadan prognoz ve tedavi yönetimi hakkında yeni bir yaklaşım sağlayabilen iPET yanıt değerlendirmesi açısından önemlidir. Günümüzde Deauville 5 dereceli skorlama kriterleri HL ve NHL'de hem iPET hem de ePET için tercih edilen

Tablo 1. Deauville skorlaması (DS)

Skor 1	FDG tutulumu yok
Skor 2	FDG tutulum düzeyi mediastene eşit veya az
Skor 3	Mediastenden fazla karaciğerden az veya karaciğere eşit tutulum
Skor 4	Herhangi bir bölgede karaciğere göre ılımlı artmış FDG tutulumu
Skor 5	Herhangi bir bölgede karaciğere göre belirgin artmış FDG tutulumu ve/veya yeni hastalık bölgeleri
Skor X	Lenfoma ile ilişkili olması muhtemel olmayan yeni FDG tutulum alanları
FDG: Florodeoksiglukoz	

bir yorumlama yöntemi olarak doğrulanmıştır. Ancak Lugano sınıflamasının sınırlılıklarından biri duyarlılık ve özgüllüğün %100 olmayıp spesifik lenfoma tiplerine göre değişkenlik göstermesidir (13,14).

Tümörlerde tedaviye yanıt değerlendirilmesi amacıyla yıllar içerisinde yanıt kriterleri geliştirilmiştir. 2009 yılında tümörlerin metabolik yanıtlarını da değerlendiren Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri (*PET response criteria in solid tumors* - PERCIST) yayınlanmıştır (15). Bu kriterler ile tedavi yanıtı değerlendirmesi, TMY, PMY, SH ve PMH olarak 4 kategoride sınıflandırılmıştır. PERCIST kriterlerinin basitleştirilmiş kılavuzu 2016 yılında yayınlanmıştır (16). 2017'de solid tümörlerde kullanılan RECIST 1.1 ile lenfomalarda yanıt değerlendirme kriterlerini birleştiren Lenfomada Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Lymphoma* - RECIL) kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 3). Lenfomalarda kullanılan standart yanıt kriteri olan Lugano ve önceki sınıflamalarda lezyonun iki boyutlu ölçümü yapılırken,

RECIL ve RECIST 1.1 kriterlerinde tek boyut ölçümü yapılır. RECIL grubu, tek boyutlu ölçümün, standart kriterlere benzer sonuçlar üretmek için kullanılabileceğini varsaymıştır. Bu hipotezi 10 merkezin yer aldığı çok merkezli klinik denemeye kayıtlı 47.828 görüntüleme ölçümünü analiz ederek test etmişler ve yeni lenfoma yanıt kriterlerini geliştirmişlerdir (RECIL 2017). Bu kriterlerde tümör yükünün değerlendirilmesinde, maksimum üç hedef lezyonun en uzun çaplarının toplamının kullanılabileceği belirtilmiştir. Ölçüm yapılacak hedef lezyon sayısı Lugano kriterlerinde 6, RECIST 1.1'de 5 olarak önerilmiştir. RECIL kriterleri oluşturulurken araştırmacılar 3, 4, 5 veya 6 lezyon ölçümlerini değerlendirip, elde ettikleri analizleri karşılaştırmışlardır. 3 lezyon, tek ve çift boyutlu 6 lezyon verileri karşılaştırdığında %95 oranında aynı yanıt kategorisinde olduğunu bulmuşlardır (17). Berzaczy ve ark. (18) 54 NHL tanılı hastada hem iPET hem de ePET'de RECIL kriterlerini ve Lugano sınıflandırmasını

Tablo 2. Tedaviye yanıt değerlendirme kriterleri (Lugano kriterleri)

Yanıt değerlendirmesi	PET/BT bazlı yanıt (DS'ye göre)	BT bazlı yanıt
Tam yanıt	Tam metabolik yanıt: iPET ve ePET'de skor 1, 2 veya 3*	Lenf nodu UÇ \leq 1,5 cm düzeyine küçülmesi ve ekstralatenfatik hastalık bölgesi olmaması
Parsiyel yanıt	Parsiyel metabolik yanıt: iPET'de bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu azalan skor 4 veya 5 Rezidüel hastalık: ePET'de bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu azalan skor 4 veya 5 (tedavi başarısızlığı)	6 lezyondan elde edilen TÇÇ'de \geq %50 azalma Dalak boyutunun $>$ %50 küçülmesi
Yanıt yok/stabil hastalık	Metabolik yanıt yok/stabil hastalık: iPET veya ePET'de bazal görüntülemeye göre belirgin FDG tutulum değişikliği izlenmeyen skor 4 veya 5	6 dominant lezyondan elde edilen TÇÇ'nin bazal görüntülemeye göre $<$ %50 azalması ve progresif hastalık kriteri olmaması
Progresif hastalık	Progresif metabolik hastalık: Bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu artan skor 4 veya 5 ve/veya yeni odak varlığı	En az bir kriter karşılanmalı: • DÇÇ artışı • UÇ $>$ 1,5 cm • DÇÇ'nin en düşük ölçümden \geq %50 artması • KÇ veya UÇ'nin en düşük ölçüme göre artışı (\leq 2 cm lezyonlar için en az 0,5 cm; $>$ 2 cm lezyonlar için en az 1 cm artışı) • Splenomegali varlığında dalak boyutunda bazal boyut büyümesine göre $>$ %50 artış olması veya öncesinde splenomegali yoksa bazaline göre en az 2 cm boyut artışı • Herhangi bir çapta $>$ 1,5 cm olan yeni lenf nodu gelişmesi veya yeni ektranodal alan ($>$ 1,0 cm) izlenmesi

*Skor 3: Özellikle iPET'de negatif olarak değerlendirilir ve iyi prognoza sahip olduğu kabul edilir. Ancak skor 3'ün yetersiz yanıt olarak kabul edilmesini destekleyenler de bulunmaktadır, DS: Deauville skorlaması, UÇ: Uzun transvers çap, KÇ: Kısa çap, DÇÇ: Dik çapların çarpımı (UÇ ve dik çapın çarpımı), TÇÇ: Çarpılmış çaplar toplamı (farklı lezyonların dikey çapların çarpımının toplamı) (DÇÇ değerler toplamı)

karşılaştırmışlar ve hastaları 2 yıl takip etmişlerdir. Bu çalışmada, RECIL kriterlerinin tedavi yanıtı değerlendirme açısından daha iyimser bir değerlendirme sağladığı, Lugano sınıflandırmasının daha az zaman aldığı ancak ikisinin birbirine üstünlük sağlamadığı, RECIL ve Lugano sınıflandırmalarının tedavi yanıtı değerlendirmesi için karşılaştırılabilir bir performansla sahip oldukları belirtilmiştir.

Lenfoma hastalarında benimsenen yanıt kriterleri geleneksel KT rejimlerini içeren tedavilerin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Son zamanlarda immünomodülatör ajanlar, geniş bir lenfoma histolojisi yelpazesinde etkileyici aktivite göstermiştir. Fakat bu ajanlar kullanılarak yapılan tedaviler sürecinde klinik bulgularında bozulma olmadan progresif hastalık ile uyumlu görüntüleme bulguları ile karşılaştırılabilir. Bu bulguları PH olarak düşünmek, hastaların gerçekten

fayda gördükleri bir tedaviden erken çıkarılmasına yol açabilir. Bu fenomen, solid tümörlerde iyi tanımlanmıştır ve lenfomada da görülmektedir. Bu sorunu lenfoma immünomodülatör terapisi bağlamında ele almak için, klinik çalışmalarda bu ajanları alan hastalarda mevcut yanıt kriterlerini değiştirip öneriler sağlamak üzere bir çalıştay düzenlenmiş ve 2016 yılında, Lugano kriterlerine entegre edilen immünoterapilere yönelik immünomodülatör tedavi kriterlerine lenfoma yanıtı (*lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria* - LYRIC) yayınlanmıştır. Belirsiz yanıt (BY) terimi, biyopsi veya sonraki görüntüleme ile alevlenme/yalancı progresyon veya gerçek PH olarak doğrulanana kadar bu tür lezyonları tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır. LYRIC kriterlerinde tam yanıt ve parsiyel yanıt koşulları Lugano kriterleri ile aynıdır. Sadece progresif hastalık kısmı değişmiş ve hastalarda belirtilen 3 koşuldaki 1 veya daha fazlası var ise hasta BY olarak kabul edilmiştir (Tablo 4). BY tanımlaması tedavi yönetiminde esneklik ve hastalara tedaviye devam edebilme şansı sağlar. BY kategorisinde kabul edilen hasta 12 hafta içerisinde gerçek PH veya psödoprogresyon kararı açısından tekrar değerlendirilmelidir (19). İmmünoterapi, hem solid hem de HL ve NHL gibi hematolojik tümörler için umut verici bir tedavi stratejisidir. Bu ortamda zorluk, immünoterapi yanıtını değerlendirmek için uygun bir görüntüleme yöntemi belirlemektir. PET/BT'nin özellikle erken değerlendirmedeki rolü, olası atipik yanıtları (hiperprogresyon ve psödoprogresyon) ve PET/BT görüntülerinde ortaya çıkabilecek immün ilişkili yan etkileri hesaba katarak terapötik stratejilere rehberlik etmek için araştırılmaktadır. F-18 FDG tümör hücreleri için spesifik değildir tümör hücreleri dışında bağışıklık hücrelerini de hedef alır ve malign hücreler

Tablo 3. RECIL (Response Evaluation Criteria in Lymphoma) kriterler

Tam yanıt	Tüm hedef lezyonların kaybolması ve lenf nodlarının uzun aksı 10 mm FDG-PET'de normalleşme (Deauville: 1-3) Kemik iliği tutulumu olmaması Yeni lezyon olmaması
Parsiyel yanıt	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında \geq %30 küçülme olup tam yanıt kriterlerinin karşılanmaması FDG-PET pozitif (Deauville :4-5) Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Minör yanıt	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında \geq %10 küçülme ($<$ %30) Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Stabil hastalık	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında $<$ %10 küçülme veya Hedef lezyonların uzun çapları toplamında \leq %20 büyüme Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Progresif hastalık	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında $>$ %20 büyüme Tedavi sonrası $<$ 15 mm ölçülen küçük lenf nodlarında en az 5 mm boyut artışı ve uzun çapın 15 mm'yi geçmesi Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olması veya olmaması durumu
FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi	

Tablo 4. LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria) belirsiz yanıt (BY) kriterleri

BY (1)	Tedavinin ilk 12 haftası içinde herhangi bir zamanda klinik bozulma olmadan toplam tümör yükünde \geq %50 artış (6 adet ölçülebilir lezyondan TÇÇ hesaplanır)
BY (2)	<ul style="list-style-type: none"> • Toplam tümör yükünde $<$%50 artış (6 adet ölçülebilir lezyondan TÇÇ hesaplanır) • Yeni lezyon görülmesi veya, • Tedavinin herhangi bir zamanında mevcut lezyon veya lezyonlarda \geq%50 büyüme olması (DÇÇ ile hesaplanır)
BY (3)	Bir veya daha fazla lezyonda lezyon sayısı ve boyutunda değişiklik olmaksızın FDG tutulumunun artması
FDG: Florodeoksiglukoz, TÇÇ: Çarpılmış çaplar toplamı (farklı lezyonların dikey çaplarının çarpımının toplamı) (DÇÇ değerler toplamı), DÇÇ: Dik çapların çarpımı (UÇ ve dik çapın çarpımı)	

ile immünoterapinin neden olduğu enflamasyonu ayırt etmeyi zorlaştırır. Bu nedenle immünoterapi yanıtını değerlendirmek için LYRIC kullanılması önerilmektedir. Ferrari ve ark.'nın (20) literatür derlemesinde belirttikleri gibi şimdiye kadar elde edilen sonuçlar umut vericidir ve erken değerlendirmede bile PET/BT'nin immünoterapi yanıt değerlendirilmesindeki prognostik değeri önemli olarak kabul edilmektedir.

İnterim (iPET) ve Tedavi Sonu (ePET) PET/BT'nin Yeri

iPET ve ePET, HL ve NHL değerlendirmesinin merkezine yerleşmiş olan görüntüleme yöntemleridir. Son 10 yılda HL'de PET bazlı interim değerlendirme ile ilgili yapılan meta-analizlerde doğruluğu, duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif öngörü değeri yüksek bulunmuştur. Ara görüntülemenin KT'ye yanıt verenler ile vermeyenleri güvenilir bir şekilde ayırt etme başarısı yanıtta göre uyarlanmış tedavi rejimlerine yol açmıştır. iPET'in NHL'deki yeri ile ilgili yapılan çalışmalarda değişken sonuçlar bulunmuş ama genel olarak tanıs ve prognostik doğruluk oranları HL'den düşük saptanmıştır (17,21). Yapılan çalışmalar ePET'in iPET'e kıyasla tedavi sonucunu tahmin etmede daha başarılı olduğunu göstermiştir. Aynı tedaviyi sürdürüp sürdürmemeyi belirlemek için mümkün olan en erken zamanda bilgi toplamanın avantajları genellikle ağır basmaktadır. Son yıllarda hakim olan eğilim bu nedenle interim değerlendirmeyi desteklemiştir. İki kür KT sonrası çekilen iPET'in optimal olarak belirlendiği HL'den farklı olarak, NHL'de ara yanıt değerlendirmesinin zamanlaması konusunda bir fikir birliği yoktur (22).

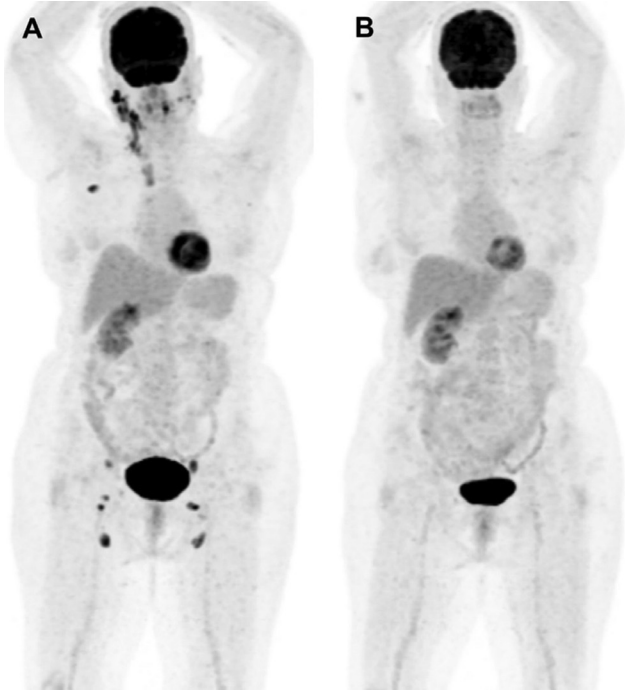
ePET hastalısız sağkalımın en iyi göstergesidir ve agresif lenfomalar ve FL'de tam remisyon için standart bir tanım haline gelmiştir. Bu standart tanımın oluşturulması, DS'nin geliştirilmesiyle mümkün olmuştur (23). iPET değerlendirmesinin, daha yoğun rejimlere yükseltmeyi teşvik ederek yüksek riskli hastalarda sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiğini ve düşük riskli hastalarda gereksiz tedaviden kaçınarak toksisiteyi azalttığını gösteren kanıtlar vardır (24). Erken tedavi yanıt değerlendirmenin pratik avantajlarından yoksun olmasına rağmen tedavi sonu değerlendirme genel olarak üstün teşhis ve prognostik doğruluk göstermiştir. Zijlstra ve ark. (25) yaptıkları metaanalizde 15 çalışmadaki toplam 408 HL hastasının verilerini değerlendirmiş ve tedavi sonu görüntülemenin duyarlılığını %84 ve özgüllüğünü %90 olarak bulmuşlardır. Barnes ve ark. (26), HL'de ePET'in iPET'e göre daha iyi bir prognostik faktör olduğunu, iPET

pozitif olan hastaların bile tam remisyon gösterebileceğini belirtmişlerdir. iPET pozitif olan hastaların yaklaşık yarısında tedavi değişikliği olmamasına rağmen ePET negatif olarak sonuçlanmış ve iPET negatif olan hastalar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre iPET, düşük riskli hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) veya genel sağkalım açısından öngörude bulunmazken, ePET'in bu açıdan daha başarılı sonuçlar ortaya koyduğu belirtilmiştir. HL'de olduğu gibi NHL'de de iPET pozitif olsa bile ePET'in daha güvenilir bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. NHL'de ePET'in doğruluğu yapılan meta-analizlerle değerlendirilmiştir. Zijlstra ve ark. (25) 350 NHL hastasında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %72 ve %100; Terasawa ve ark. (27) 254 NHL hastasında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %33-77 ve %82-100 olarak belirtmişlerdir. İleri evre ve erken evre HL hastalarında iPET ve 9 yıllık sağkalım karşılaştırılmış, iPET'in negatif veya pozitif oluşu ile PFS arasında anlamlı ilişki olduğu ve HL'de 2 kür adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin sonrası çekilen PET/BT'nin prognostik değeri açıkça gösterilmiştir (28). Artık, iPET'in kemosensitivite göstergesi olarak kabul edilebileceği açıktır. Negatif bir iPET iyi PFS, pozitif iPET daha kötü PFS ile ilişkilidir (29). Ancak ortak görüş iPET negatif olsa da tedavi sonrası mutlaka PET/BT çekilmesi gerekliliğidir. DBBHL ve ileri evre HL ile yapılan çalışmalar 2 kür KT sonrası yapılan iPET'in hızlı yanıt verenlerle yavaş yanıt verenlerin ayrımı açısından iyi bir sonuç öngörücüsü olduğunu belirtmişlerdir. iPET, uluslararası prognostik skorlardan (IPI) bağımsız bir prediktördür ve kemosensitivitenin belirteci olarak düşünülebilir (Şekil 1).

PET/BT, DBBHL dahil olmak üzere NHL'lerin bazı alt tiplerinde kemik iliği tutulumunu belirlemede kemik iliği biyopsisi kadar hassastır (23). Tedavi ile kemik iliğine ait değişikliklerin düzelmesi zaman alabilmektedir. Lenf nodlarında metabolik yanıt elde edilip kemik iliğinde fokal devam eden FDG tutulumu varsa MR, biyopsi veya daha sonra tekrarlanan PET/BT ile değerlendirilebilir. Bu kriterler ile lenfomaların çoğunluğunu oluşturan (yaklaşık %70) HL, DBBHL ve FL'li hastaların yer aldığı geniş serilerde değerlendirmeler yapılmış; periferik T-hücreli lenfomalar, ektranodal natural killer T-hücreli lenfomalarda da (NK/T) DS kullanımı önerilmiştir (30,31).

DBBHL heterojen bir hastalık olup R-CHOP (rituksimab-siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) standart tedavi rejimidir. Ancak, hastaların %12,7-15'i R-CHOP'ye primer dirençli olup, diğer KT'lere de çapraz direnç gösterebilirler. Bu hastaları erken dönemde tanımak ve onlara yeni

ve daha etkili terapötik stratejiler sunmak önemlidir. Düşük pozitif öngörü değeri nedeniyle iPET'in DBBHL değerlendirmesindeki işlevi tartışmalı olmaya devam etmektedir. DBBHL hastalarında iPET'de, $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}}$ gibi prognostik değerlendirme yöntemleri rapor edilmiş olmasına rağmen, DS daha kolay kullanıma sahiptir. ePET'den farklı olarak iPET'in yararı üzerine ve özellikle pozitif-negatif tanımlamalarına ait tartışmalar devam etmektedir. Çalışmaların çoğu Lugano Kriterlerine göre DS 4 ve 5'i pozitif kabul ederken, bazı araştırmacılar sadece DS 5'in pozitif kabul edilmesi gerektiğini desteklemektedirler. Bu nedenle Xie ve ark. (32) iPET'in tahmin başarısını artırmak amaçlı bir değerlendirme modeli üzerinde çalışmışlardır. Başlangıç ve 4 kür KT sonrası maksimal SUV değerindeki azalma olarak tanımladıkları $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}}$ 'ı, Deauville kriterleri ile değerlendirmişler. DS 4 olan hastalarında heterojen tedavi sonu tam yanıt oranları saptadıkları için Deauville ile $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}}$ 'ı kombine kullandıkları modifiye-Deauville modelini geliştirmişlerdir. Araştırmacılar DS 4 ve $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}} > \%70$ olan hastalar ile DS 1-3 olanları negatif grup olarak kabul etmişler, DS 4 ve $\Delta\text{SUV}_{\text{maks}} \leq \%70$ olan hastalar ile DS 5 olanları pozitif gruba almışlar ve sonuç olarak Modifiye-Deauville modeli

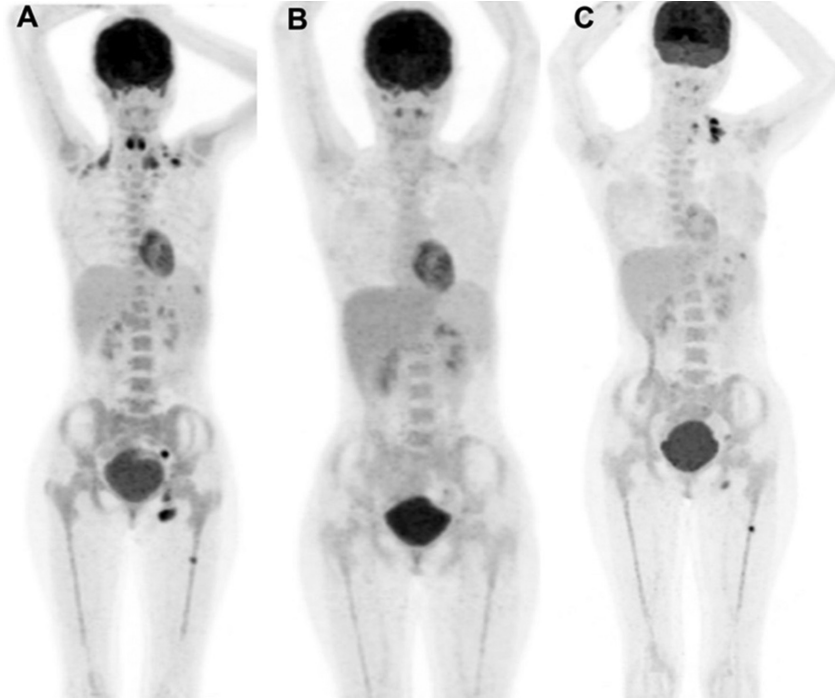


Şekil 1. Non-Hodgkin lenfoma tanılı hastada bazal (A) ve iPET (B) MIP görüntüleri; iPET'de kemosenitif hastalık ve tam metabolik yanıt (DS 1) mevcuttur

MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon, DS: Deauville skorlaması

kullanarak KT'ye zayıf yanıt veren hastaları daha iyi ayırt edebildiklerini ve bu hastaları erken saptayıp riske göre uyarlanmış bireyselleştirilmiş terapötik stratejiler ile DBBHL hastalarında klinik sonuçların iyileşebileceğini belirtmişlerdir (32). PET/BT'ye dayalı yanıtı uyarlanmış tedavi, iPET pozitif olan ileri evre HL hastalarında sonuçları iyileştiriyor gibi görünse de, relapsların çoğu iPET negatif olan hastalarda meydana gelmiş olup, bu yaklaşımın sınırlamalarını göstermektedir (Şekil 2) (33). Zaman ve ark.'nın (34) çalışmalarına dahil ettikleri DBBHL tanılı iPET'i negatif olan (DS 1-3) 185 hastanın %34'ünde takipte rekürrens gelişmiştir. Negatif iPET'i olan hastaların bazal PET'lerinde $\text{SUV}_{\text{maks}} > 22,6$ eşik değerinin bağımsız bir prognostik belirteç olabileceği, erken cevaba rağmen, özellikle başlangıç $\text{SUV}_{\text{maks}} > 22,6$ olan hastaların yakın takibe ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir (34). Negatif iPET'i olan 393 HL hastası ile yapılan bir çalışmada, 39 hastada pozitif ePET saptanmıştır. Negatif iPET sonrası izlenen pozitif ePET'i olan hastaların pozitif iPET'i olan hastalara kıyasla tedaviye daha kötü cevap verdiğini belirtmişlerdir (29). Tokola ve ark. (35) iPET'de DS ≥ 4 olan DBBHL hastalarını pozitif kabul etmiştir. Pozitif iPET'i olan 35 hastaya histopatolojik değerlendirme yapılmış ve sadece 9 hastada lenfoma ile uyumlu sonuç gelmiştir. Bu çalışmaya göre iPET'in yanlış pozitiflik oranı oldukça yüksek bulunmuş, iPET'in sadece biyopsi için tarama amacıyla çekilebileceğini, pozitif iPET'in biyopsi ile doğrulanması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca biyopsi sonucu negatif gelen pozitif iPET'i olan hastaların prognozunun, negatif iPET'i olan hastaların prognozu ile benzer şekilde iyi olduğunu saptamışlardır (35).

Otolog kök hücre transplantasyonu olan hastalarda fonksiyonel görüntülemenin relaps ve refrakter hastalığı öngörmeye yeri olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Poulou ve ark.'nın (36) meta-analizinde incelenen çalışmalar HL ve NHL'de kurtarma ve yüksek doz KT sonrası, ancak transplantasyon öncesi yapılan PET/BT'nin transplantasyon başarısını öngörmeye rolü olduğunu göstermiştir. Çalışmalar arasında belgelenen klinik heterojeniteye rağmen, meta-analiz verileri lenfomalı hastalarda nakil öncesi PET/BT'nin prognostik etkisini doğrulamıştır. Nakil öncesi negatif PET/BT'si olmayan hastalarda ölüm riskinin dört kat, progresyon riskinin üç kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. PET/BT sağkalım ve progresyon riskini tahmin etmek için kullanılabilir olsa da pozitif PET sonucunun transplantasyondan dışlama kriteri olarak kullanılmaması gerektiğini vurgulamışlardır.



Şekil 2. Hodgkin Lenfoma tanılı hastada bazal (A), ipET (B) ve ePET (C) MIP görüntüleri; ipET’de kemosensitif hastalık (tam metabolik yanıt) izlenmesine rağmen ePET Deauville skor 5 ile uyumludur
MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon

Metabolik Tümör Belirteçleri

Tarihsel olarak, metabolik olarak aktif hastalık hacimlerini ölçmeye olan ilgi, üç ana amaç tarafından yönlendirilmiştir: lezyonel dozimetri için kullanılacak verileri türetmek, hasta prognozunu tahmin etmek ve tedaviye yanıtı ölçmek.

Lenfomada prognoz tayini için IPI sistemi kullanılmaktadır. Ancak klasik prognostik faktörler, yüksek riskli hastaları seçmede ve tedavi başarısını öngörmeye başarılı değildir ve tümör yükünü tahmin edememektedir. Bu sebeple yeni prognostik faktörlere, tümör yükünün net olarak belirlenmesine ve tedaviye yanıtın erken ve doğru değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi tümör yükünü ölçmek için kullanılan kantitatif metabolik prognostik parametrelerin klinik, biyolojik ve moleküler bilgilerle birleştirilmesi daha iyi bir hasta sınıflandırmasına olanak sağlayıp, kişiselleştirilmiş tedavi için yol gösterici olabilmektedir (5). Gupta ve Singh (37) DBBHL hastalarında evreleme PET’inde hesaplanan MTV’nin prognostik önemini değerlendirmiş ve ipET’deki yanıt ile karşılaştırmışlardır.

Evreleme PET’indeki MTV’nin prognozu öngörme duyarlılığının %86,6, negatif öngörü değerinin %93,3; ipET’in duyarlılığının %13,3 ve negatif öngörü değerinin %66,2 olduğunu belirtmişler, evreleme PET’indeki MTV’nin duyarlılığı ve negatif öngörü değerinin ipET’den daha üstün bir prognostik gösterge olduğunu öne sürmüşlerdir (37). Zucca ve ark.’nın (38) 138 DBBHL hastasının dahil edildiği çalışmada evreleme ve 2. kür KT sonrası 11-14. gün arasında ipET yapılmış, MTV, SUV_{maks} ve TLG ölçümleri değerlendirilmiştir. Volumetrik PET parametrelerinin evrelemede sahip oldukları prognostik geçerliliği ipET’de de koruduğuna ve interim parametrelerin başlangıçta elde edilenlerle entegrasyonunun, tek başına uluslararası indekslerden daha iyi performans gösteren prognostik modellere yol açarak tanılamayı iyileştirebileceğini belirtmişlerdir (38). Deauville yanıt kriterleri, rezidüel tümörün fizyolojik referans alanları ile görsel karşılaştırmasına dayanan bir skorlama sistemidir. Ancak, PET yanıtı bir süreçtir ve görsel değerlendirmeler optik illüzyonlarla bozulabilir. Optik illüzyonları ortadan kaldırıp ve DS’yi sürekli bir ölçüğe genişletmek amacıyla Hasenclever ve ark. (39) tarafından yeni bir yarı otomatik kantifikasyon

yöntemi (qPET) geliştirilmiştir. qPET, tümörün en yüksek metabolizmaya sahip dört vokselin SUV_{pik} değeri ile karaciğer $SUV_{ortalama}$ değerinin bölümüdür. qPET değeri en yüksek rezidüel tutulumu olan lezyon için kaydedilir. Yazarlar DS ve qPET değerlerini 898 pediatrik HL hastasının iPET görüntülerinde karşılaştırmış ve qPET'in kullanılabilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Daha sonraki yıllarda aynı araştırma ekibi bu yöntemin erişkin HL hastalarında da kullanılabilirliğini 450 hastada araştırmışlar (RAPID trial) ve erişkin hastalar için de uygun bir metod olduğunu saptamışlardır (40).

Sonuç olarak en anlamlı ve eyleme geçirilebilir bilgi, muhtemelen tek başına herhangi bir parametreden ziyade klinik, görüntüleme ve biyolojik faktörlerin bir kombinasyonundan gelecektir. Yapılan çalışmalarda, iPET görüntülemeye değerlendirilen tedavi yanıtı ile MTV'nin bir kombinasyonu, prognostik grupların daha iyi ayrılmasına yol açmıştır (41).

Tedavi Sonrası PET/BT'nin Tuzakları

Lenfomaların iPET ve ePET değerlendirilmeleri sırasında yanlış pozitif sonuçlara neden olabilecek bazı durumlar vardır. Bu durumların bilinmesi ve tanınması hasta yönetimi açısından oldukça önemlidir. Dubreuil ve ark. (42) lenfoma hastalarında tedavi sırasında veya sonrasında görülebilecek başlıca yanlış pozitiflik nedenlerini sunmuşlardır.

Mevcut Enfeksiyon/Enflamasyon: iPET ve ePET'de en sık görülen tuzak olup genellikle akciğer enfeksiyonu şeklinde karşımıza çıkar. Enfeksiyon varlığında FDG paterni genellikle hafif ve yaygın olup, BT görüntülerinde genellikle küçük peribronşiyal opasiteler izlenir. Rituksimab veya bleomisine sekonder oluşabilecek interstisyel akciğer hastalığı da iyi tanınmalıdır.

Timus Hiperplazisi: KT'den sonra sıklıkla ilk 6 ayda ortaya çıkabilir. Çoğu hastada timik tutulum ters V paterni gösterir ancak nadiren orta hatta fokal tutulum odağı izlenebilir.

Granülomatosis: Persistan hiler ve mediastinal hipermetabolik lenf nodları izlenebilir. Sık görülmesi nedeniyle hasta sarkoidoz açısından araştırılmalıdır. Ayrıca immünoterapi ile indüklenen granülomatosis de akılda tutulmalıdır.

Non-spesifik Lenf Nodları: Tedaviye yanıt değerlendirmesinde lenfoma dışı (reaktif) lenf nodu tutulumları açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde izlenen lenf nodu tutulumları hastanın mevcut yanıt durumu, başlangıç tutulumları ve kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir.

Non-spesifik Gastrointestinal Tutulum: Mide, duodenum ve barsaklarda, peristaltizm, mukozal yapılar veya lenfositik hücre konsantrasyonu nedeniyle fizyolojik tutulum izlenebilir.

Kahverengi Yağ Dokusu Aktivasyonu: Soğuk kaynaklı ve diyete bağlı termojenez doku aktivasyonuna yol açarak supraklaviküler, mediastinal ve perirenal bölgelerde yoğun FDG tutulumunu indükleyebilir.

Yağ Nekrozu: Mezenterik yağ nekrozu oldukça nadir görülen bir durumdur. Mezenterik alanda düşük yoğunluklu dokuya karşılık gelen FDG tutulumu durumunda yağ nekrozu düşünülmelidir. Diğer alanlarda tam yanıt gösteren bir hastada mezenterik lenf nodları varlığı pannikülit açısından anlamlı olabilir.

Lenfoma Transformasyonu: PET/BT'de yetersiz yanıt ve metabolik olarak progrese lezyon var ise lenfoma transformasyonu olasılığı da düşünülmelidir. Bu dönüşüm genellikle başlangıçtaki hastalık bölgesinde ortaya çıkar. Başlangıç lezyon/lezyonlarında tam yanıt ancak başka bir lokalizasyonda yeni odak varlığı şeklinde de izlenebilir.

İmmünoterapi: Günümüzde giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanan bu tedavi modalitesinin yarattığı lenfosit infiltrasyonuna bağlı yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu tedaviler ayrıca granülomatosis, artrit, hepatit, pankreatit, hipofizit ve kolite neden olabilir.

Sonuç

Lenfoma için daha etkili tedavilerin kullanılması ve görüntülemeye daha hassas ve spesifik teknolojilerin gelişmesi, evreleme ve yanıt kriterleri açısından güncelleme gereksinimlerine yol açmıştır. Bu gelişmeler açık ve evrensel olarak uygulanabilir olmalı ve çalışmalar arasında hastaların ve sonuçların karşılaştırmasını kolaylaştırmalıdır. PET/BT görüntülerinde kademeli olarak vizüel değerlendirmeden kantitatif değerlendirmeye doğru bir kayma eğilimi bulunmaktadır ancak günümüz pratiğinde halen en yaygın kullanılan DS ve Lugano kriterleridir. İmmünoterapi yanıtını değerlendirirken LYRIC'den yararlanılmalı ve tedavinin yol açabileceği olası yanlış pozitif sonuçlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Sonuç olarak lenfoma hastaları PET/BT ile değerlendirilirken yapılan araştırmaların bir sentezi olarak:

- Her hastaya evreleme PET/BT'si mutlaka çekilmelidir.
- İki kür KT sonrası iPET ile erken değerlendirme ve tedavi bitiminde ePET yapılmalıdır.
- Hem iPET hem de ePET'de Deauville, Lugano ve RECIL gibi standartlaşmış kriterler kullanılmalıdır.

• PET/BT değerlendirilirken yardımcı metabolik parametrelerden yararlanılabilir.

• PET/BT çekimleri eşit fiziksel ve teknik koşullarda çekilmeli, değerlendirme aynı metodlar kullanılarak ve klinik bulgulardan yararlanılarak yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249.
- Eude F, Toledano MN, Vera P, Tilly H, Mihaiulescu SD, Becker S. Reproducibility of Baseline Tumour Metabolic Volume Measurements in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Is There a Superior Method? *Metabolites* 2021;11:72.
- Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *J Nucl Med* 2006;47:1326-1334.
- Kirby AM, Mikhaeel NG. The role of FDG PET in the management of lymphoma: what is the evidence base? *Nucl Med Commun* 2007;28:335-354.
- Meignan M. VI. FDG-PET as a biomarker in lymphoma: from qualitative to quantitative analysis. *Hematol Oncol* 2015;33:38-41.
- Türk Hematoloji Derneği. Lenfoma tanı ve tedavi kılavuzu. İstanbul, Ekim 2020.
- Khalifa N, Fawzy A. The Comparative analysis of PET/CT and Contrast CT in the Evaluation of Patients with Lymphoma. *Egyptian J Nucl Med* 2010;2:8-17.
- 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.
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-578.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586.
- Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1257-1260.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.
- Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol* 2015;33:2523-2529.
- 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;54:683-690.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:122-150.
- O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology* 2016;280:576-584.
- Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 2017;28:1436-1447.
- Berzaczky D, Haug A, Staber PB, et al. RECIL versus Lugano for Treatment Response Assessment in FDG-Avid Non-Hodgkin Lymphomas: A Head-to-Head Comparison in 54 Patients. *Cancers (Basel)* 2019;12:9.
- Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016;128:2489-2496.
- Ferrari C, Maggioletti N, Masi T, et al. Early Evaluation of Immunotherapy Response in Lymphoma Patients by 18F-FDG PET/CT: A Literature Overview. *J Pers Med* 2021;11:217.
- Ha CS, LeBlanc M, Schöder H, et al. Potential impact of consolidation radiation therapy for advanced Hodgkin lymphoma: a secondary analysis of SWOG S0816. *Leuk Lymphoma* 2020;61:2442-2447.
- Moghbel MC, Mittra E, Gallamini A, et al. Response Assessment Criteria and Their Applications in Lymphoma: Part 2. *J Nucl Med* 2017;58:13-22.
- Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017;390:298-310.
- Press OW, Li H, Schöder H, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016;34:2020-2027.
- Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hoofst L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006;91:522-529.
- 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;22:910-915.
- Terasawa T, Nishashi 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.
- Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:4-12.

29. Rigacci L, Puccini B, Broccoli A, et al. Clinical characteristics of interim-PET negative patients with a positive end PET from the prospective HD08-01 FIL study. *Ann Hematol* 2020;99:283-291.
30. Khong PL, Huang B, Lee EY, Chan WK, Kwong YL. Midtreatment ¹⁸F-FDG PET/CT Scan for Early Response Assessment of SMILE Therapy in Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Prospective Study from a Single Center. *J Nucl Med* 2014;55:911-916.
31. Li YJ, Li ZM, Xia XY, et al. Prognostic value of interim and posttherapy ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with mature T-cell and natural killer cell lymphomas. *J Nucl Med* 2013;54:507-515.
32. Xie W, Liu MK, Jiang XF, et al. Improved prediction of chemoresistance in patients with diffuse large B-cell lymphoma through a new interim positron emission tomography-computed tomography evaluation model. *Acta Oncol* 2021:1-9.
33. Stephens DM, Li H, Schöder H, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134:1238-1246.
34. Zaman MU, Fatima N, Zaman A, Zaman U, Zaman S, Tahseen R. Progression Free Survival and Predictor of Recurrence in DLBCL patients with Negative Interim ¹⁸FDG PET/CT Using Standardized Imaging and Reporting Protocols. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21:2343-2348.
35. Tokola S, Kuitunen H, Turpeenniemi-Hujanen T, Kuitinen O. Interim and end-of-treatment PET-CT suffers from high false-positive rates in DLBCL: Biopsy is needed prior to treatment decisions. *Cancer Med* 2021;10:3035-3044.
36. Poulou LS, Thanos L, Ziakas PD. Unifying the predictive value of pretransplant FDG PET in patients with lymphoma: a review and meta-analysis of published trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:156-162.
37. Gupta N, Singh N. To evaluate prognostic significance of metabolic-derived tumour volume at staging ¹⁸-fluorodeoxyglucose PET-CT scan and to compare it with standardized uptake value-based response evaluation on interim ¹⁸-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in patients of non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma). *Nucl Med Commun* 2020;41:395-404.
38. Zucca E, Cascione L, Ruberto T, et al. Prognostic models integrating quantitative parameters from baseline and interim positron emission computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma: post-hoc analysis from the SAKK38/07 clinical trial. *Hematol Oncol* 2020;38:715-725.
39. Hasenclever D, Kurch L, Mauz-Körholz C, et al. qPET - a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1301-1308.
40. Georgi TW, Kurch L, Hasenclever D, et al. Quantitative assessment of interim PET in Hodgkin lymphoma: An evaluation of the qPET method in adult patients in the RAPID trial. *PLoS One* 2020;15:e0231027.
41. Schöder H, Moskowitz CH. Metabolic Tumor Volume in Lymphoma: Hype or Hope? *J Clin Oncol* 2016;34:3591-3594.
42. Dubreuil J, Salles G, Bozzetto J, et al. Usual and unusual pitfalls of ¹⁸F-FDG-PET/CT in lymphoma after treatment: a pictorial review. *Nucl Med Commun* 2017;38:563-576.