



# Hodgkin Lenfoma Tedavisinde PET/ BT ile Yanıt Değerlendirilmesi ve Radyoterapi Planlaması

## Response Evaluation with PET/CT and Radiotherapy Planning in Hodgkin Lymphoma Treatment

© Serra Kamer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Lenfomalar farklı tipte lenfositlerden kaynaklanan geniş bir yelpazede bir hastalık grubudur. Son yarım dekatta, tedavi olanaklarındaki ardışık gelişmeler, hasta prognozunun ölümcül sonuçlardan kür elde edilebilen bir klinik duruma gelişmesine yol açmıştır. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi tabanlı görüntüleme evrelemede ve tedavi yanıtının optimal değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle lenfoma hastalarında vazgeçilmez bir tedavi yöntemi olan radyoterapinin yeri, tekniği ve doz seçimi kemoterapi sonrası fonksiyonel görüntülemenin durumuna göre belirlenmektedir. Uluslararası Lenfoma Radyasyon Onkoloji Grubu, görüntülemenin optimal kullanımına yönelik kılavuzlar geliştirmektedir. Tekdüze geniş alanlı tedavi hacimlerinden fonksiyonel görüntülemeye dayalı biyolojik yanıt değerlendirmelerini dikkate alan karmaşık bireysel kurulumlara geçiş, yan etkilerin daha da azalmasına olanak sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hodgkin lenfoma, radyoterapi, PET/BT

### Abstract

Lymphomas are a broad group of diseases arising from different types of lymphocytes. Over the last half decade, successive advances in treatment possibilities have led to an improvement in patient prognosis from fatal outcomes to a clinical situation where cure can be achieved. High rates of disease control and long-term survivors. Positron emission tomography/computed tomography based imaging plays an important role in staging and optimal evaluation of treatment response. The location, technique and dose selection of radiotherapy, which is an indispensable treatment method especially in lymphoma patients, are determined according to the status of functional imaging after chemotherapy. The International Lymphoma Radiation Oncology Group develops guidelines for the optimal use of imaging. The transition from uniform large-area treatment volumes to complex individual setups that take into account biological response assessments based on functional imaging allows for further reductions in side effects.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, radiotherapy, PET/CT

### Giriş

Lenfomalar mutasyona uğramış lenfatik B veya T hücrelerinin klonojenik büyümesinden kaynaklanır. Hastalık tutulumunun yeri lenfatik veya ekstra-lenfatik olmak üzere neredeyse vücudun her alanında ortaya çıkabilir. Hastalık evrelendirmesi; tutulan lenf nodu veya ekstra-lenfatik bölgeye, sayısına ve eşlik eden

ilgili semptomlarla ilişkili olarak Ann-Arbor sınıflaması kullanılarak yapılmaktadır (1,2,3).

Hodgkin lenfomalarda evreleme dışında farklı tedavi gruplarının tanımladığı alt risk grup özellikleri (yaş, tanıda Bulky hastalık varlığı, yükselmiş sedimantasyon hızı, 3'ten fazla nodal alan tutulumu veya ekstralenfatik tutulum varlığı) de hastalığın evre-risk grubunu belirlemede kullanılmaktadır.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Serra Kamer, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 462 22 11 E-posta: serra.kamer@ege.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8316-9976



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.  
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

Non-Hodgkin Lenfomalarda; Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) risk sınıflandırmasında (yaş, p+erformans durumu, LDH seviyesi) evre ile birlikte kullanılır ve risk gruplamasına göre tedavi planlaması yapılır.

Lenfatik malignitelerin iyonize ışınlamaya duyarlılığı iyi bilinmektedir ve bu da birçok tedavi konseptinde radyasyon tedavisinin (RT) önemli rolünü ortaya koymaktadır. Uluslararası Lenfoma Radyasyon Onkoloji Grubu (ILROG), tüm lenfoma türleri için tedavi planlaması ve tanımlama konseptlerine ilişkin önerileri 2010 yılında kurulmasının ardından aralıksız olarak yayınlamaktadır (4,5,6,7,8).

Prognozdaki değişkenlik, başlangıç yaşı ve uzun vadede hayatta kalanların oranlarının sürekli artması nedeniyle, tedavi toksisitesinin azaltılması giderek lenfoma tedavilerinde tedavi başarısı yanı sıra en önemli hedef olmuştur. RT ile ilgili olarak, bu esas tedavi alanı boyutlarının ve radyasyon dozlarının azaltılmasıyla elde edilmiştir. Genişletilmiş alandan (EFRT) hacimlerin küçültülmesi ile birlikte tutulu alan (IFRT) ve daha güncel olarak tutulu bölge (ISRT) radyoterapi konseptleri bu amaçla tanımlanmıştır.

Bu evrimin temel amacı, gelişmiş tedavi planlaması ve uygulama stratejileri kullanarak; hastalık kontrolünden ödün vermeden toksisiteyi en aza indirmektir. Görüntü kılavuzluğunda radyoterapinin ve Multileaf-kolimatör tabanlı yoğunluk ayarlı radyoterapi yoluyla uygun şekilde uyarlanmış tedavi hacimlerinin mevcudiyeti, önemli bir husustur ve bu yeni yaklaşımların kilometre taşlarıdır. Lenfoma yüksek glukoz alımına sahip metabolik aktif tümörlerdir ve (FDG) pozitron emisyon tomografisi görüntüleme amacıyla kullanılır (PET/BT) (9).

Lenfoma tedavisinde Lugano Kriterleri ve FDG-PET/BT kullanımı altın standart olarak 2014 yılında tanımlandı. Hastalık aktivitesinin parametreleri 5 kademeli sistem kullanılarak standardize edilmiştir. Hem Hodgkin hem de Non-Hodgkin lenfoma tanısında, evrelendirilmesi ve risk sınıflandırmasında aynı zamanda tedavi cevap değerlendirmesinde de kesin yerini almıştır (10,11,12).

Tedavi sonrası cevabı yorumlama kriteri olarak puanlama sistemi "Deauville Skoru" (DS) olarak isimlendirilen beş basamaklı bir skora sistemine dayandırılmıştır. DS görsel olarak şunları ilişkilendirir: rezidüel lenfoma dokusu içindeki alım ile karşılaştırmalı dokudaki fizyolojik alım (yani mediastinal kan havuzu ve karaciğer dokusu) beş adımlı bir ölçeği gösterir. Bu sınıflandırma yanıt değerlendirilmesi için bir temel olarak kullanılabilir. Bugün çoğu lenfoma tedavisinde konsepti belirler ve şekillendirir (10,11,12).

### Evreleme

Pek çok çalışma, lenfomalarda PET/BT'nin normal kontrastlı BT görüntülemeye göre hastalığın evrelendirmesindeki üstünlüğünü kanıtlamıştır. İlgili hastalık lokasyonlarının tespiti ile çoğu zaman hayati öneme sahip olan daha kesin bir tanı evrelemesini sağlamaktadır. Evreleme ve doğru tedavi kararları ancak gerçek ve güvenilir bir görüntüleme ile sağlanabilir. Başlangıç PET/BT aynı zamanda radyoterapi tedavi planlaması için sadece hedef tanımı için kullanılmaz aynı zamanda tedaviye ihtiyacı olan hastalar için öngörü görevi görebilir. Metser ve ark. tarafından yakın zamanda Kanada'da yapılan çok merkezli bir kayıt çalışmasında; sınırlı evre HL'si veya agresif NHL'si olan 850 hastada PET ve BT bazlı evrelemenin etkisini analiz edilmiş ve hastaların %38,6'sı için fonksiyonel görüntüleme yaklaşımına dayalı bir tedavi değişikliği bulmuşlardır. Dahası, hastaların %17,6'sında ardışık evrelemede özellikle NHL olgularında konvansiyonel görüntülemeye göre üstün ve hayati öneme sahip tedavi değişiklik ihtiyacı kayıt edilmiştir (13).

### Cevabın Değerlendirilmesi

Güncel lenfoma tedavi protokollerinin çoğunda genellikle 2 kür sistemik tedavi sonrası ara veya erken yanıt değerlendirmesi amaçlı PET/BT önerilmektedir. Bu hem hastalığın değerlendirmesi hem de devam tedavinin yönünü belirlemek amacı ile önerilmektedir. Pek çok çalışmada erken tedavi sonrası değerlendirmede devam eden FDG tutulumunun kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir. Sonuç olarak erken yanıtı göre azaltılmış tedaviler veya yetersiz yanıtı göre radyoterapi endikasyon ve dozların genişletilmesini hedefleyen yaklaşımlar kabul görmektedir.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) hastalarında kemoterapi sonrası konsolidatif-tamamlayıcı RT 'nin yeri oldukça tartışmalıdır. Modern yaklaşımda kemoterapi sonrası FDG tutulumu devam eden olgulara RT önerilmektedir. British Columbia ekibinin 2021'de yayınladığı geniş hasta sayılı retrospektif değerlendirmesinde; kemoterapiye yetersiz yanıt elde edilen olgularda radyoterapi eklenmesinin prognoza olumlu etkisi gösterilmiştir. Aynı çalışmada; kemoterapi ile tam yanıt alınan olgularda tanıda bulky hastalık varlığında dahil RT'nin güvenle tedaviden çıkarılabileceği bildirilmektedir (14).

Hodgkin lenfoma için Alman Hodgkin Lenfoma Grup Çalışmaları tedavi yönlendirmesi ve risk sınıflamasında standart olarak PET/BT önermektedirler. HD-16 çalışmasında; erken evre favorabl HL olgularında 2 kür

KT sonrası tam yanıt olan olgular 20 Gy düşük doz RT için randomize edilmiştir. Sonuç olarak RT uygulanmayan grupta hastaliksız sağkalım oranlarının düşük olduğu (%93 vs %86) bildirilmiştir. EORTC tarafından yine erken evre favorabl olguları hedefleyen HL-10 çalışmasında benzer sonuçları bildirmiştir (15).

HD-17 çalışması; orta risk grubu HL hastalar için dizayn edilmiştir. 1100 olgu kemoterapi sonrası PET/BT sonucuna göre RT için randomize edilmiştir. Tam yanıt elde edilen olgularda 30 Gy RT randomize edilmiş, tam yanıt alınamayan olguların tamamına RT tedavinin bir komponenti olarak eklenmiştir. Sonuç olarak KT ile tam yanıt elde edilen olgularda hastaliksız sağkalım sonuçlarında göre RT 'nin güvenle terk edilebileceği bildirilmektedir (16).

Genel olarak, PET tabanlı yanıt değerlendirmesi HL'de RT tedavi endikasyonu için standart olarak görülebilir ve NHL'de de uygulanmıştır. Yeni güncellenen Alman kılavuzlarına ve ayrıca NCCN kılavuzlarına da eklenmiştir.

#### **Lenfomalarda PT/BT'ye Dayalı Radyoterapi Planlaması**

PET/BT görüntülemenin tanıda hastalığın bulunduğu alanları kesin bir sonuç ile tanımlamada önemli bir rolü vardır. Bu özellikle RT gibi kişiselleştirilmiş tedavi planlamalarında hayati önem kazanmaktadır. Çeşitli analizler PET/BT görüntülemenin RT planlamasına dahil edilmesinin, yani hayati önem taşıyan alanların daha iyi tanımlanması nedeniyle alanı genişletme veya azaltma aracı olarak olumlu etkisini göstermişlerdir. Terazakis ve ark.'nın (17) PET/BT veya konvansiyonel görüntüleme yaparak radyoterapi volümlerini karşılaştıran prospektif çalışmasının sonuçları; tedavi alanlarının hem genişliği hemde dahil edilmesi gereken tedavi volümlerinin tanımlanmasında belirgin farklılıklar oluştuğunu göstermiştir. PET/BT kullanımı ile %27 olguda tedavi volümü genişletilmiş, %39,5 olguda küçültülme durumunda kalmıştır. Bazı durumlarda PET görüntüleme, yeni hastalık lokasyonlarının belirlenmesine (95 hastadan 2'si), ek tedavi bölgeleri veya revize edilmiş evrelemeyle sonuçlanan ve hatta tüm tedavi konseptinin değişmesine neden olmuştur (17).

ILROG tarafında yayınlanan 512 hasta üzerinde yapılan benzer bir değerlendirmede; PET evrelemesi kullanılarak terapötik gruplara daha iyi bir şekilde ayırım gösterildiği bu etkinin hem ileri evre olgularda hem de erken evre olgularda ortaya çıktığı bildirilmektedir (18).

Günümüzde tüm modern tedavi hacmi belirleme protokollerinde; halihazırda tedavi pozisyonunda elde edilen FDG-PET görüntülerinin planlama-BT taramasına görüntü füzyon ile kullanılması önerilmektedir.

Tarihsel olarak radyoterapi volümlerinin ve sahalarının evrimi, tutulu olmayan tedavi alanların ihmal edilmesini ve söz konusu alanların etrafındaki marjinlerin azaltılmasını içermektedir. Tutulu nodal radyoterapi (INRT) kavramı, tedavi öncesi ve tedavi sırasında hassas PET görüntülemeye dayanan en yeni tedavi stratejisidir. HL tedavisi için 2006 yılında tanıtılan konsept, küçük bir güvenlikle normal dokunun yüksek derecede korunmasını sağlamayı hedeflemektedir ve ancak tedavi öncesi PET/BT taraması olan olgulara uygulanabilir. Maksimum tutarlı konumlandırma elde etmek için tedavi pozisyonunda (sabit konumlandırma ve immobilizasyon araçlarıyla) RT planlaması ve mümkünse aynı pozisyonda elde edilmiş PET/BT görüntülerinin kullanımı gerekliliklerini ortaya koymaktadır (9).

Bu kavram çoğu zaman günlük yaşamda gerçekleştirilemediği için ILROG, tutulu bölge radyoterapiyi (ISRT) klinik uygulamaya alternatif olarak 2014 yılında tanımlamıştır. INRT ile kıyaslandığında ISRT kavramı küçük tedavi alanları, yalnızca lokal hastalık bölgeleri dahil küçük güvenlik marjlarını amaçlamaktadır. Tanı anındaki görüntülemenin eksik kalabilecek risklerini ortadan kaldırmak için; tedavi sınırları INRT'den daha cömert, biraz daha yüksek olacak şekilde ayarlanmıştır. PET bazlı tanımlamanın ardından CTV genellikle GTV'yi radyal bir şekilde 0,5 cm, kraniyokaudal mesafede birkaç cm'ye kadar uzanacak şekilde tanımlanır. Ayrıca 5 cm'den daha uzak hacimler için sahaların arasında boşluklar ayarlanabilir. Bu kavramın hayata geçirilmesi halen zorludur ve sınırların tanımlanması klinik deneyim gerektirir.

Günümüzde ISRT güvenli ve etkili RT uygulamasının tedavi standardı olarak görülmektedir ve FDG-PET/BT görüntülemenin kullanımı önemli bir husustur.

Santral sinir sistemi ve nazal tip ektranodal NK/T hücreli lenfomalı olgularda FDG tutulumunun kranial tutulumdaki limitasyonları nedeniyle evreleme ve tedavi yanıt değerlendirmede manyetik rezonans görüntüleme tekniği FDG/PET den üstün görünmektedir. Aynı zamanda FDG tutulumu lenfomalarda alt tipe bağlı olarak da değişebilir. İndolent lenfoma alt tipleri agresif lenfomalara göre daha düşük afinite gösterirler. Bu nedenle özellikle folliküler lenfomada yüksek SUV seviyeleri malign dönüşümün işareti olabilir (9).

#### **Sonuç**

Sonuç olarak; özellikle de lenfoma hastalarını tedavi eden radyasyon onkologlarının FDG/PET'i tedavi planı açısından değerlendirme ve yorumlamada

deneyimli olması gereklidir. Tedavi kararları verilirken ve yapılandırılırken FDG-PET/BT'nin değeri, yorumu ve sınırlamaları hakkında bilgi sahibi olmak, nükleer tıp hekimleri ile yakın iletişimde olmak tedavi başarısını arttırmak için temel bir alan olarak dikkate ele alınmalı ve göz ardı edilmemelidir.

### Kaynaklar

- Zelenetz A, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas, version 6.2023 NCCN Guidelines 2023.
- Hoppe RT, Advani R, Ai WZ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Hodgkin lymphoma, version 6.2023 NCCN Guidelines 2022.
- Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: T-cell lymphoma, version 6.2023 NCCN Guidelines 2023.
- Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:49-58.
- Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:11-31.
- Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:854-862.
- Constine L, Yahalom J, Ng A, et al. The role of radiation therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:1100-1118.
- Ng AK, Yahalom J, Goda JS, et al. Role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:652-669.
- Pepper NB, Oertel M, Rehn S, Kobe C, Eich HT. Modern PET-Guided Radiotherapy Planning and Treatment for Malignant Lymphoma. *Semin Nucl Med* 2023;53:389-399.
- 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.
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group [published correction appears. *J Clin Oncol* 2014;32:3048-3058.
- Terezakis SA, Schöder H, Kowalski A, et al. A prospective study of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET with CT co-registration for radiation treatment planning of lymphomas and other hematologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:376-383.
- Metser U, Prica A, Hodgson DC, et al. Effect of PET/CT on the Management and Outcomes of Participants with Hodgkin and Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Registry. *Radiology* 2019;290:488-495.
- Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2021;137:929-938.
- Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;37:2835-2845.
- Andre MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1786-1794.
- Terezakis SA, Hunt MA, Kowalski A, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-positron emission tomography co-registration with computed tomography scans for radiation treatment planning of lymphoma and hematologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:615-622.
- Rehn S, Pixberg M, Reinartz G, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT in Radiotherapy of localized Follicular Lymphoma. *Angewandte Nuklearmedizin* 2022;45:47-55.