

Pediyatrik Hodgkin lenfomalarda FDG PET/BT

FDG PET/CT in pediatric Hodgkin's lymphoma

Sabire YILMAZ AKSOY,¹ Metin HALAC²

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

Malin hücrelerde genel olarak glukoz metabolizması, dolayısıyla da 18F-Florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu artmıştır. Benzer şekilde Hodgkin lenfomaların (HL) FDG afinitesi yüksektir. Lenfosit-predominant tipin FDG afinitesi klasik HL'lere göre kısmen daha düşük düzeydedir; genel olarak boyutu 0.5–1 cm'den büyük tüm HL lezyonlarının PET/BT ile gösterilebileceği düşünülmektedir. Kemoterapiye bağlı olarak lezyon alanındaki glukoz metabolizmasının, dolayısıyla FDG tutulum yoğunluğunun azalması bize tedavi yanıtının izlenmesine de imkan vermektedir. FDG PET/BT'nin HL'lerdeki gerek nodüller, gerekse de diffüz lezyonların gösterilmesindeki duyarlılığı diğer görüntüleme yöntemlerinden yüksektir. Ayrıca kemik iliği tutulumunun belirlenmesindeki duyarlılığı da kemik iliği biyopsisinden yüksektir. Sonuçta, FDG PET/BT çocukluk çağı HL'lerin başlangıç evrelemede, tedavi sonrası yeniden evrelemede ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan üstün bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar sözcükler: FDG PET/BT, pediyatrik Hodgkin lenfoma.

The increased glucose metabolism results increased 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) accumulation of the malignant cells. Similarly, Hodgkin's lymphoma (HL) show high FDG uptake. Lymphocyte-predominant types of HL demonstrate lower FDG accumulation than classic type HL. PET/CT can detect almost all lesion greater than 0.5–1 cm. Additionally, FDG PET/CT help us in monitoring treatment response by showing glucose metabolism and FDG uptake of the cells after chemotherapy. The sensitivity of FDG PET/CT is higher than other imaging modalities in detecting nodular or diffuse lesions of HL. Also, it has higher sensitivity in showing bone marrow involvement than bone marrow biopsy. As a result, FDG PET/CT is a widely accepted and superior imaging modality in staging, re-staging and evaluating treatment response of pediatric HL.

Keywords: FDG PET/CT, pediatric Hodgkin's lymphoma.

18F-Florodeoksiglukoz (FDG) bir glukoz analogu olup normal veya anormal dokuların glukoz metabolizmaları hakkında eşsiz bilgiler vermektedir. Malin hücrelerin metabolizmalarının artmış olması nedeniyle glukoz tutulumları da (uptake'leri) genel olarak yüksektir. Bu nedenle bir glukoz analogu olan FDG ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) veya PET/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi gerek tümöral lezyonların gösterilmesinde, gerekse de tedaviye yanıtlarının izlenme-

sinde üstün bir görüntüleme yöntemidir. Bir tüm vücut görüntüleme modalitesi olması nedeniyle PET veya PET/BT ile vücudun herhangi bir yerindeki tümöral lezyonlar gösterilebilir. Hodgkin lenfomaların FDG afiniteleri yüksek olup, 1 cm'den büyük HL lezyonlarının tamamının PET ile gösterilmesinin mümkün olduğu kabul edilmektedir. [1,2] Bununla birlikte günümüzdeki modern PET/BT kameraları ile daha küçük boyutlu lezyonların da (≥ 0.5 cm) gösterilebilmesinin mümkün olduğu

İletişim (Correspondence): Dr. Sabire YILMAZ AKSOY. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Turkey.
Tel: +90 - 312 - 291 25 25 e-posta (e-mail): sbr_ylmz@yahoo.com

düşünülmektedir. Hodgkin lenfomaların FDG afiniteleri genel olarak yüksek olmakla birlikte lenfosit-predominant HL'nin FDG tutulumu klasik HL tiplerine göre (nodüler sklerozan, miks selüler, lenfositten zengin ve lenfositten fakir olmak üzere 4 tip) göre kısmen daha düşük olup, bu grup hastalarda değerlendirilmenin daha hassas yapılması önerilmektedir.^[3]

¹⁸F-Florodeoksiglukoz PET ve PET/BT, Hodgkin lenfomaların başlangıç evrelemesi, tedavi sonrası yeniden evrelemesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi endikasyonlarıyla son yıllarda sık olarak kullanılmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi veya PET/BT görüntülerindeki hipermetabolik alanlar genel olarak aktif malin tümöral lezyonların varlığını, hipometabolik alanlar ise malin tümöral lezyonların yokluğunu göstermektedirler. Kemoterapiye bağlı olarak lezyon alanındaki glukoz metabolizmasının, dolayısıyla FDG tutulum yoğunluğunun azalması bize tedavi yanıtını izleme imkanını vermektedir. Bu yazıda pediyatrik Hodgkin lenfomalarda FDG PET/BT kullanımının yerini güncel literatürler eşliğinde gözden geçirmeyi amaçladık.

Başlangıç evrelemesi

¹⁸F-Florodeoksiglukoz-PET veya PET/BT'nin yetişkin HL'lerin başlangıç evrelemesinde diğer tüm konvansiyonel evreleme yöntemlerinden üstün olduğu bilinmektedir. Pediyatrik HL'lerin inisial evrelemesinde de bu üstünlük gösterilmiştir. Pediyatrik HL'lerin evrelemesinde FDG-PET'in duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri sırasıyla %96.5, %100 ve %96.7 olarak bildirilirken konvansiyonel yöntemler için bu değerler sırasıyla %87.5, %60 ve %85.2 olarak bildirilmiştir.^[4] London K ve ark.nın çalışmasında da benzer şekilde FDG-PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %98 ve %99.6 olarak bulunurken, konvansiyonel yöntemler için bu değerler sırasıyla %77 ve %98.7 olarak bulunmuştur.^[5]

Başlangıç evrelemesinde genellikle FDG-PET bulguları BT bulguları ile korelasyon gösterir. Bununla birlikte olguların %9.4–22.6'sında diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanamamış lezyonlar gösterilerek FDG-PET'nin hastalığın daha doğru

evrelemesinde ve tedavi planlamasında faydalı bir yöntem olduğu belirtilmiştir.^[6–8] Hastalık evresinin FDG-PET bulguları doğrultusunda aşağıya doğru (downstage) değişmesi sık olarak karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte bazen konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde izlenen lezyonlarda patolojik düzeylerde artmış FDG tutulumunun gözlenmemesi şeklinde karşılaşılabilen bir durumdur.^[6] Buna karşılık FDG-PET/BT ile konvansiyonel kontrastlı BT'ye göre daha çok sayıda nodal veya ektranodal hastalık saptanarak hastalığın evresinin yukarı doğru (upstage) değiştiği bilinmektedir.^[9] Bununla birlikte FDG-PET/BT bulgularına göre hastalık evresinin yukarı doğru değiştiği olguların oranının beklenenden daha düşük olduğu da bildirilmiştir.^[10]

Kemik iliği tutulumunun araştırılmasında gerek yetişkin, gerekse pediyatrik HL'lerde FDG-PET/BT'nin kemik iliği biyopsisinden daha üstün olduğu bildirilmiştir.^[9,11,12] Hodgkin lenfomalarda birçok zaman fokal veya multifokal kemik iliği tutulumları izlenebilir. Standart olarak posterior iliak kanattan yapılan kemik iliği biyopsileri ile belirtilen bu fokal veya multifokal lezyonlar gösterilemeyebilir. Pediyatrik HL'lerden oluşan oldukça büyük bir grubu içeren bir çalışmada kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek olarak bulunmuştur.^[12] Benzer sonuçlar Agrawal K ve ark.nın çalışmasında da belirtilmiş olup kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET/BT'nin ilk tercih edilecek görüntüleme modalitesi olduğu ve rutin kemik iliği biyopsisinin yerini alabileceği bildirilmiştir.^[13] Buna karşılık kemik iliği tutulumu bilinen olguların yaklaşık %5'inde FDG-PET negatif olarak izlenebilir. Bu durum muhtemelen tümör hücreleri oranının total kemik iliği hücrelerinin %10'undan az olmasına bağlıdır.^[14] Sonuç olarak kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET/BT oldukça yüksek bir duyarlılığa sahip olması nedeniyle bir tarama testi olarak kullanılabilir olmakla birlikte kemik iliği biyopsisi ile FDG-PET/BT birbirlerini tamamlayıcı yöntemler olarak düşünülmez.

Hodgkin lenfomaların dalak tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET ve PET/BT konvansiyonel

görüntüleme yöntemlerinden üstündür.^[16,17] Özellikle diffüz-mikronodüler dalak tutulumları bazen konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde fark edilmeyebilirler.

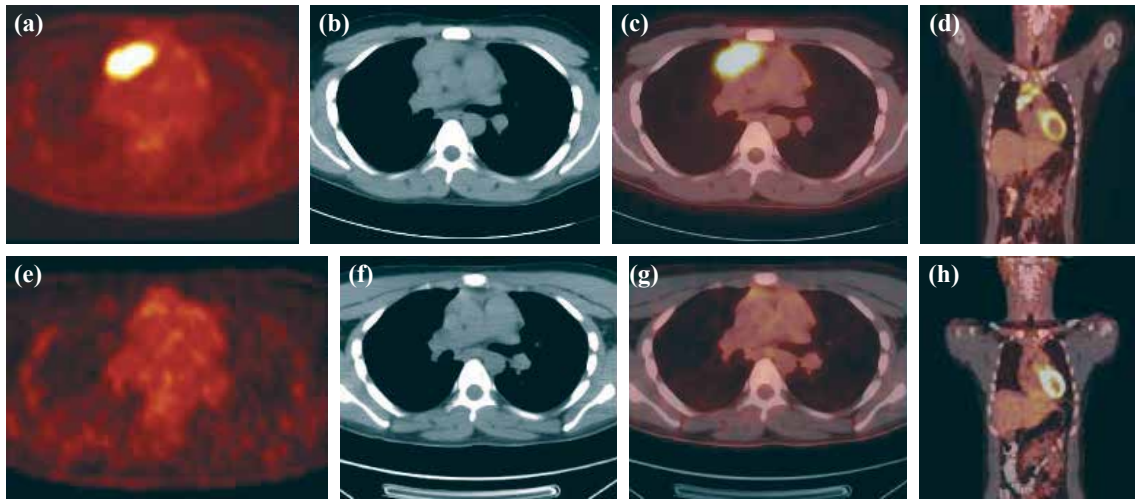
Hodgkin lenfomaların tedavisinde radyoterapi tedavi konsepti içerisinde yer alması nedeniyle başlangıç evrelemesi aşamasında yapılan FDG-PET/BT ideal radyoterapi volümünün belirlenmesine yardımcı olacaktır. Erken evre HL'lerde FDG-PET'nin olguların %30'undan fazlasında radyoterapi konseptini ve hedef volümü değiştirdiği gösterilmiştir.^[18] Başlangıçtaki tutulmuş alanların kesin olarak belirlenebilmesi ve bunun yanı sıra tedavi yanıtının optimal olarak değerlendirilebilmesi için tedavi öncesi ve tedavi sonrası görüntülerin eşdeğer kesitler eşliğinde karşılaştırma yapılabilmesine olanak sağlaması açısından inisyel PET/BT görüntülemesi son derecede önemlidir.

¹⁸F-Florodeoksiglukoz PET ve PET/BT'nin yanlış pozitiflikleri sıklıkla enfeksiyon veya enflamasyon ile ilişkilidir. Bazı hastalarda bilinen klinik korelasyon olmayabilir ve PET pozitif bölge spontan olarak kaybolabilir. Hastanın klinik öyküsü, fizik muayenesi ve FDG tutulum paterni, PET

pozitif odağın malignite veya enflamatuvar proseslerden ayırımında yardımcı olabilmektedir. Diğer taraftan PET/BT cihazlarının PET komponentlerinin uzaysal rezolüsyonları BT komponentlerine göre düşüktür. Bu nedenle rezolüsyon sınırından daha küçük boyutlu lezyonlar PET imajlarında vizüalize olmayabilirler. Bu durum olgunun daha önceden yapılmış standart toraks BT görüntülerinde izlenen boyutu ≤ 5 mm olan akciğer nodüllerinin PET imajlarında gözlenmemesi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Ancak PET/BT görüntülemesinin BT kesitleri de ayrıntılı olarak incelenirse bu lezyonları görmek mümkün olabilir.

Tedavi sonrası yeniden evreleme

Kemoterapinin çok erken dönemlerinde tümör bölgesinde glukoz metabolizmasındaki azalma FDG PET ile gösterilebilir (Şekil 1).^[19] Kostakoglu ve ark.nın çalışmasında bir kür kemoterapi sonrası PET negatif hastaların tamamında iki yıllık progresyonsuz survi tanımlanırken, PET pozitif olguların sadece %12.5'inde progresyonsuz survi bildirilmiştir. Aynı grubun bir başka çalışmasında ise bir kür kemoterapi sonrası PET negatifliğinin, kemoterapi tamamlanmasından sonraki PET nega-



Şekil 1. Mediastinoskopik olarak alınan örnek materyallerin histopatolojik inceleme sonucunun nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma olarak tanımlandığı 17 yaşındaki erkek hasta. Tedavi öncesi inisyel evreleme amacıyla yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çalışmasında üst ön mediastende yerleşimli artmış ¹⁸F-Florodeoksiglukoz tutulumları gösteren konglomere görünümde lenfadenopatiler izlenmektedir (**a-d**). Daha sonra iki kür kemoterapi uygulanan olgunun erken kemoterapi yanıtı (kemoterapi duyarlılığı) değerlendirmesi amacıyla yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çalışmasında tam regresyon görülmektedir (**e-h**).

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.onkder.org)

tifliğine göre progresyonsuz survinin gösterilmesi açısından daha üstün olduğu belirtilmiştir.^[20,21] Kemoterapinin tamamlanmasından sonra oluşan PET negatifliğinin progresyonsuz survinin gösterilmesindeki katkısının birinci kür kemoterapi sonrası oluşan PET negatifliğine göre daha düşük olması diğer bir ifadeyle yalancı negatiflik muhtemelen tedaviye yavaş olarak yanıt veren ve sonuçta PET negatif hale gelen lezyonların ilerleyen dönemlerde tekrar nüks etmesi ile açıklanmaktadır. Hodgkin lenfomalarında tedavinin erken dönemindeki FDG PET bulgularının normalleşmesinin iyi prognoz göstergesi olduğu, buna karşılık halen FDG pozitif lezyonların varlığının yüksek nüks oranını işaret edebileceği benzer diğer çalışmalarda da gösterilmiştir.^[22,23]

Kemosensitivitenin değerlendirilebilmesi için iki–dört kür kemoterapi uygulamasından sonra yapılan PET sintigrafisine interim PET denilmektedir ve iyi bir prognoz belirteci olduğu bildirilmektedir.^[21] NCCN guideline, interim PET çekilme zamanını kombine tedavi alan HL hastalarında iki–dört kür; sadece kemoterapi alan HL hastalarında ise iki kür sonra yapılmasını önermiştir.^[24] Yetişkin HL’lerdeki çalışmalar interim FDG-PET sonucuna göre tedavi yoğunluğunun azaltılması veya artırılması üzerine planlanmıştır. Buna karşılık çocukluk çağı HL’lerdeki interim FDG-PET çalışmalarının asıl amacı tedavinin uzun dönem sonrasında ortaya çıkabilecek geç yan etkileri azaltabilmek düşüncesiyle PET bulgularına göre tedavi yoğunluğunun azaltılmasının mümkün olup olmadığının belirlenmesidir. 2007 yılında başlayan EuroNet-PHL-C1 çalışmasında tüm hastalara inisiyal ve iki kür kemoterapi sonrasında FDG-PET veya FDG-PET/BT yapılmıştır.^[25] Interim PET’nin negatif olduğu olgularda kemoterapi sonrasında rezidiv kitle olsa bile radyoterapi (RT) uygulanmazken, interim PET’nin pozitif olduğu olgularda başlangıçta tutulu tüm alanlara RT uygulamasını içeren standart tedavi yapılmıştır.^[26] Bu çalışmada tedaviye erken yanıtın değerlendirmesinde PET bulguları International Harmonisation Project (IHP) kriterleri doğrultusunda yorumlanmaya çalışılmış olup dördü bir puanlama sistemi (0–1 negatif, 2–3 ise PET pozitif) kullanılmıştır.^[27] Bu doğrultuda EuroNet-PHL-C1 çalışmasında interim FDG-PET’nin de-

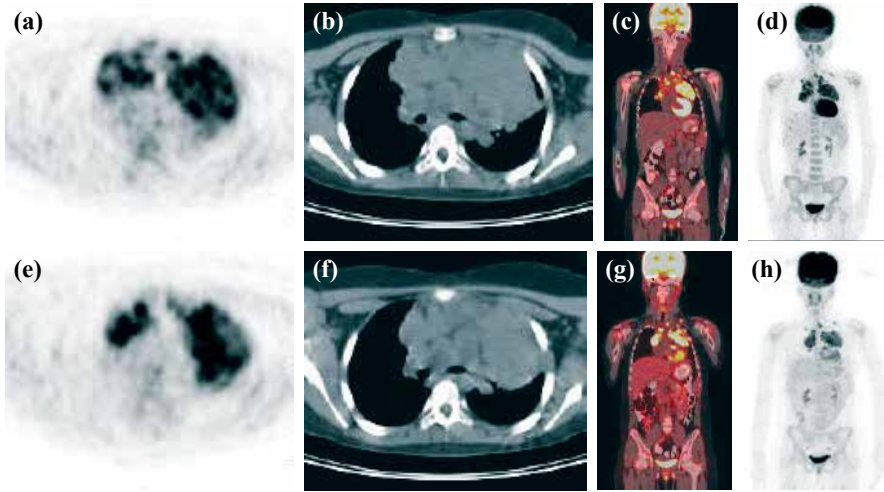
ğerlendirmesinde kullanılan kriterler, tamamen normal; 1, minimal diffüz artmış FDG tutulumu (\leq background aktivitesi veya çapının 2 cm’den büyük olduğu lezyonlarda \leq mediasten aktivitesi); 2, hafifçe artmış FDG tutulumu ($>$ background aktivitesi veya çapının 2 cm’den büyük olduğu lezyonlarda $>$ mediastinal kan havuzu aktivitesi); 3, belirgin artmış FDG tutulumu şeklinde tanımlanmıştır. Bununla birlikte interim PET çalışmasının değerlendirmesinde tercih edilecek standart kriterlerin belirlenmesi sorunu tam olarak çözümemiştir. Çünkü PET çalışmasının zamanlaması, tedavi yoğunluğu, tedavi ajanları vb değişkenler interim FDG-PET çalışmasının değerlendirmesini etkileyebileceği gibi interim PET çalışmasından beklenenler de değerlendirmeyi etkileyebilir. Eğer interim PET çalışması bulgularına göre tedavi yoğunluğunda azaltılmaya gidilecekse tedaviye çok iyi yanıt veren olgular belirlenebilmeli yani negatif prediktif değer yüksek olduğu değerlendirme kriterleri tercih edilmelidir. Aksine interim PET çalışması bulgularına göre tedavi yoğunluğunda artırmaya gidilecekse tedaviye iyi yanıt vermeyen olgular belirlenebilmeli yani pozitif prediktif değer yüksek olduğu değerlendirme kriterleri tercih edilmelidir. Tüm bu düşünceler doğrultusunda beşli bir puanlama sisteminden (1, anormal FDG tutulumu yok; 2, \leq mediastinal kan havuzu aktivitesi; 3, $>$ mediastinal kan havuzu aktivitesi ve \leq karaciğer aktivitesi; 4, karaciğer aktivitesinden hafifçe yüksek; 5, karaciğer aktivitesinden belirgin olarak yüksek veya yeni gelişen lezyon varlığı) oluşan Deauville kriterleri geliştirilmiştir.^[28] Deauville kriterleri doğrultusunda yapılan interim FDG-PET değerlendirmesinde 1–2 negatif, 3–5 ise pozitif olarak kabul edilmektedir. Bir–ikinin negatif kabul edilmesi ile gerçek negatifliğin yüksekliği, diğer bir deyişle özgüllüğün yüksekliği, dolayısıyla da tedavi yoğunluğunun azaltılması amaçlanmakta olup erken evre hastalıkta tercih edilmektedir. Aksine pozitif prediktif değer yüksekliği, diğer bir deyişle duyarlılığın yüksek olması, dolayısıyla tedavi yoğunluğunun artırılması amaçlanıyorsa sadece 4 ve 5 pozitif olarak kabul edilir ki ileri evre hastalıkta tercih edilmektedir. Tedavi sonrası değerlendirmede, tedavi komplikasyonu olarak enfeksiyonlar sık olarak gözükebileceğinden, FDG-

PET bazen yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Bu da gereksiz girişimlere, radyasyon maruziyetine, biyopsilere ve hasta anksiyetesine neden olmaktadır. Gerekli durumlarda şüpheli alanlar histopatolojik incelemelerle doğrulanmalıdır.^[24]

Hodgkin lenfomalar genel olarak iyi prognoz göstermekte olup özellikle erken evre hastalıkta ve istenmeyen prognostik faktörlerin yokluğunda beş yıllık hastaliksız yaşam süresi %85–90'dır. Daha ileri evre hastalıkta bile bu oran %70–90'lar düzeyindedir.^[29,30] Bu durumda pediatrik HL'lerin tedavisinde dikkat edilmesi gereken önemli hususlardan birisi kümülatif yüksek doz kemoterapiden ve/veya radyoterapiden kaynaklanabilecek uzun dönem yan etkilerin önlenmesidir. Survinin genel olarak yüksek olması nedeniyle tedavinin tamamlanmasından on yıllar sonra ortaya çıkabilen ve %25'lere varan oranlara ulaşan ikincil malignitelerin gelişebilmesi de önemli bir problem teşkil etmektedir.^[31,22]

18F-Florodeoksiglukoz-PET yetişkin HL'lerin değerlendirilmesinde kabul edilmiş bir görüntü-

leme yöntemi olmasının yanı sıra tedavi sonrası yapılan incelemenin hastalık sonucu ve hastaliksız sağ kalım ile anlamlı derecede korelasyon gösterdiği bilinmektedir.^[32–34] Tedavinin tamamlanması sonrasında yapılacak FDG-PET görüntülemesi ilave tedaviden fayda görecektir hastalar ile nüks açısından düşük risk grubunda bulunan ve metabolik tam yanıtın olduğu bu nedenle de ilave tedavinin gereksiz olduğu hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir (Şekil 2). Diğer taraftan pediatrik HL'lerde tedavi sonrasında rezidiv kitlesel lezyon sık olarak izlenebilmekte olup bu lezyonlarda canlı tümör dokusu ile fibrotik doku ayırıcı tanısını yapmada kullanılabilecek özgül bir morfolojik kriter bulunmamaktadır.^[35] Tedavinin tamamlanmasından sonra BT'de rezidiv kitlesel lezyonun izlendiği ve tedaviye parsiyel yanıt veya stabil hastalık düşünülen olgularda FDG-PET yardımıyla inert kitlesel lezyon ile rezidiv aktif hastalık, diğer bir ifadeyle progresyon açısından düşük risk grubundaki (<%20) hastalar ile yüksek risk grubundaki (>%80) hastalar ayrımının yapılabileceği düşünülmektedir.^[34] Çocuklarda yapı-



Şekil 2. Hodgkin lenfoma tanılı 15 yaşındaki kadın hastanın tedavi öncesi inisiyal evreleme amacıyla yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çalışmasında (a-d) iki taraflı mediastinal lenfatik istasyonları dolduran artmış 18F-Florodeoksiglukoz tutulumları gösteren konglomere görünümde multiple lenfadenopatiler ile sol supraklaviküler-inferior juguler alanlarda yerleşimli artmış 18F-Florodeoksiglukoz tutulumları gösteren lenfadenopatiler izlenmektedir. Aynı hastanın kemoterapinin tamamlanmasından sonra yeniden evreleme amacıyla yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çalışmasında (e-h) inisiyal incelemeye göre belirgin değişikliğin gözlenmediği hipermetabolik konglomere görünümde multiple lenfadenopatiler görülmektedir.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.onkder.org)

miş çalışmalarda FDG-PET'nin tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve uzun dönem hastalıksız sağ kalımı göstermede negatif prediktif değeri yüksek etkin bir görüntüleme metodu olduğu gösterilmiştir.^[22,36,37] Buna karşılık bu konuda tam bir görüş birliği yoktur. Birkaç çalışmada FDG-PET'nin pozitif prediktif değerinin düşük olduğu gösterilmiştir.^[36,38] Diğer taraftan Furth ve ark. ise tedavi yanıtı değerlendirmede negatif PET sonucunun mükemmel prognoz ile birlikte olduğunu, PET pozitifliğinin ise nüks riskindeki artışı gösterdiğini belirtmişlerdir.^[22] Pediatrik HL'lerde FDG-PET'nin tedavi sonrası yeniden evrelemedeki rolünün değerlendirildiği ve diğer prediktif faktörlerle karşılaştırıldığı güncel bir çalışmada PET pozitif 17 hastanın yedisinde (%41) nüks saptanırken, PET negatif 81 hastadan sadece dört tanesinde nüks hastalık gözlenmiştir. Kaplan-Meier analizi yapıldığında hastalıksız sağ kalım oranı ile PET negatifliği (p=0.0001) ve tanı yaşı (p=0.0337) arasında anlamlı ilişki görülürken, hastalık evresi (p=0.7404), tedavi grubu (risk-adapted üç farklı tedavi şeması) (p=0.5240) ve bulky kitle varlığı (p=0.2208) arasında anlamlı ilişki gözlenmemiş olup FDG-PET'nin progresyonsuz sağ kalım için bağımsız tek prediktif faktör olduğu belirtilmiştir.^[39] Tedavi sonrası FDG-PET'in rezidiv kitlesel lezyonlarda canlı tümör ile nekrotik-fibrotik doku ayırıcı tanısındaki doğruluğunun BT'den yüksek olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir.^[40-42] 18F-Florodeoksiglukoz-PET'nin negatif prediktif değerinin oldukça yüksek olmasına rağmen %100 olmamasındaki önemli etken ise mikroskopik düzeydeki rezidiv hastalığın gösterilememesidir. Diğer taraftan pozitif prediktif değerinin, yani persiste hastalığı göstermedeki etkinliği ise daha düşük olup yalancı pozitif sonuçlar izlenebilir.

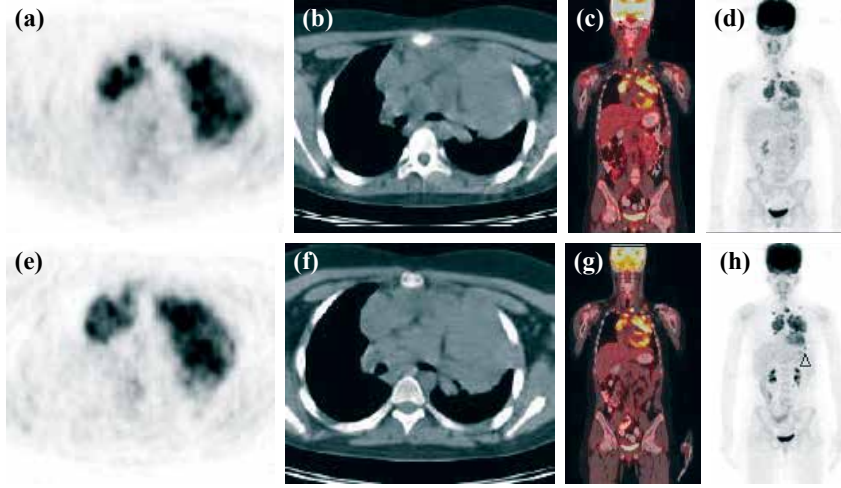
Uzun dönem takip

Tedavi sonrasında takipte nüks hastalığın erken dönemde belirlenebilmesi amacıyla PET kullanılmaktadır. Bununla birlikte, olguların %80'inden fazlasında klinisyenin veya hastanın kendisinin nüksden şüphelenmesi tanıda önceliği oluşturmaktadır.^[43,44] Depas ve ark.nın çalışmasında PET ile uzun dönem takipte 59 hastanın 56 tanesinin gerçek negatif, üç tanesinin ise yalancı pozitif ol-

duğu bildirilmiştir. Buna karşılık konvansiyonel yöntemler ile ise 20 hastada yalancı pozitiflik bildirilmişlerdir.^[6] Diğer taraftan Zinzani ve ark. difüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), HL veya foliküler lenfomalardan (FL) oluşan çalışmalarında tam regresyon sonrası sırasıyla 6, 12, 18 ve 24 aylar ile sonrasında yılda bir kez FDG-PET görüntülemesi yapmışlardır. Hodgkin lenfomalarında 12 ay, DBBHL'lerde ise 18 ay sonrasında nüks ihtimalinin son derecede düştüğünü, buna karşılık FL'lerde nüks riskinin benzer şekilde devam ettiğini görmüşlerdir. 18F-Florodeoksiglukoz-PET ile HL'lerin sadece %10'unda beklenmeyen erken nüks saptanmıştır.^[45] Mocikova ve ark. ise semptom yokluğunda HL'lerin sadece %3.9'unda nüks bildirmişlerdir.^[46] Bu nedenle HL'lerde düşük risk faktörleri varlığında PET'nin katkısının ihmal edilebilir olduğu belirtilmiştir.^[47] Lee ve ark. ilk tedavi sonrasında tam remisyona elde ettikleri HL'lerden oluşan ve yaklaşık yarısının erken evreye sahip toplam 192 hastanın takibinde PET görüntülemesini kullanmışlardır. Ortalama 31 ay takip süresi içerisinde 12'si nüks hastalık, dördü sekonder maliniteler olmak üzere toplam 16 hastalık durumu saptanmıştır. Pozitron emisyon tomografisinin PPD'si sadece %22.9 olarak bulunmuş ve hastalık durumu başına 100.000 \$ maliyet (tüm vücut PET-BT ve boyun-toraks-abdomen-pelvis BT maliyeti) bildirilmiş olup uzun dönem takipte klinik katkısının sınırlı olduğu bildirilmiştir.^[48]

Otolog kök hücre transplantasyonu

Nüks lenfomalarında yüksek doz kemoterapi sonrasında otolog kemik iliği transplantasyonu tercih edilen tedavi yöntemidir.^[49] Bununla birlikte bu tedavi yönteminin başarısı kemoterapiye duyarlı grup ile rezistan grup arasında belirgin farklılık göstermektedir. Bu iki hasta grubunun ayırt edilmesi tedaviden daha çok yarar görecektir hastaların belirlenebilmesi açısından önemlidir (Şekil 3 ve 4).^[50] Schot ve ark.nın çalışmasında kemik iliği transplantasyonundan hemen önce yapılan FDG-PET'nin yüksek doz kemoterapi sırasında veya hemen sonrasında yapılacak FDG-PET'den daha üstün olduğu gösterilmiştir.^[50] Moskowitz ve ark.nın çalışmasında yetişkin ve adolesan HL'lerde transplantasyon öncesi FDG-PET pozitifliğinin otolog



Şekil 3. Daha sonra kemoterapisi devam eden ve OKİT planlanan hastada OKİT uygulamasının hemen öncesinde yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çalışmasında (e-h) iki taraflı mediastinal lenfatik istasyonları dolduran daha önceki incelemeye (a-d) benzer karakterde hipermetabolik konglomere görünümde multiple lenfadenopatiler ile sol supraklaviküler-inferior juguler alanlarda yerleşimli yine önceki incelemeye benzer karakterde hipermetabolik lenfadenopatiler izlenmektedir. Ayrıca solda anterior diaframatik alanda yerleşimli yeni gelişmiş hipermetabolik lenf nodları (ok başı) izlenmiş olup hastalık progresyon lehine değerlendirilmiştir.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.onkder.org)

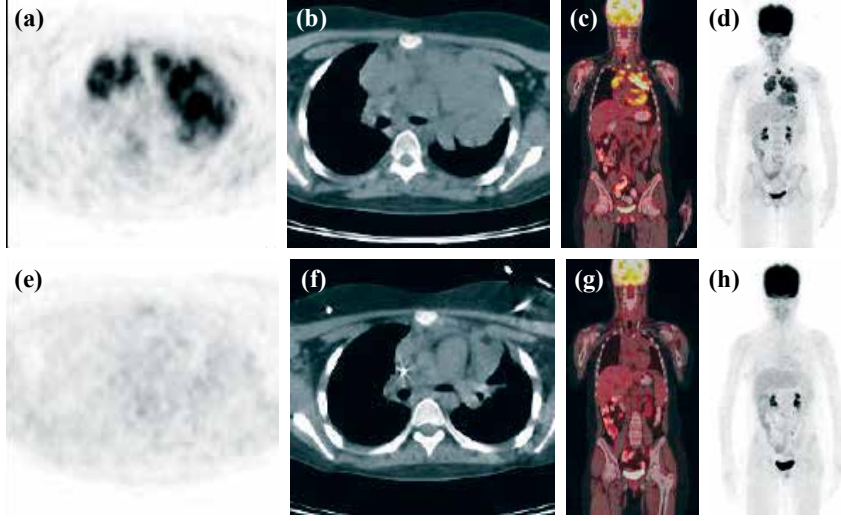
kemik iliği transplantasyonu başarısızlığı açısından yüksek risk göstergesi olduğu belirtilmiştir. Hodgkin lenfoma tanılı 153 hastadan oluşan bu çalışmada beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranını FDG-PET pozitif olgularda %31, negatif olgularda ise %75 olarak bulmuşlardır.^[51]

Kemik iliği tutulumu

1970'lerde sık olarak kullanılmış olan laparotominin terkedilmesi ile birlikte günümüzde kemik iliği biyopsisi (KİB) evreleme amacıyla halen başvurulan invaziv tek yöntem olarak kalmıştır. Kemik iliği tutulumu evre IV hastalığı göstermekte olup daha yoğun bir tedavi protokolünü gerektirir. Yetişkin HL'lerin %4.8–%14'ünde kemik iliği tutulumu görülmektedir.^[52–54] Yapılan birtakım çalışmalarda malin lenfomalarda kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET'nin duyarlılığının KİB'den yüksek olduğu gösterilmiştir.^[55,56] Buna karşılık çocukluk ve adolesan dönemi HL'lere ait bilgiler sınırlıdır. Purz S. ve ark.nın yeni HL tanısı almış, evre IIA ve üzeri 175 hastadan oluşan, olguların tamamında standart iliak kanat kemik iliği biyopsisi ve FDG-PET yapılan çalışmalarında kemik

iliği biyopsisi ile yedi olguda kemik iliği tutulumu saptanmıştır. Buna karşılık kemik iliği biyopsisi pozitif olan bu yedi hastanın tamamı dahil olmak üzere toplam 45 hastada FDG-PET ile kemik iliği tutulumunu düşündüren bulgular izlenmiştir. Kemoterapi sonrası takip FDG-PET görüntülemesinin yapıldığı 39 hastanın 38'inde belirtilen bu bulguların kaybolduğu görülmüştür. Diğer taraftan MR veya BT'de kemik iliği tutulumunu düşündüren lezyonun saptandığı 28 hastanın tamamında FDG-PET de pozitif olup yalancı negatif sonuç gözlenmemiştir.^[12] Cheng ve ark.nın 31'i Hodgkin, 23'ü non-Hodgkin lenfoma olmak üzere toplam 54 çocuk hastada yaptıkları çalışmada kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET'nin duyarlılığı %92, özgüllüğü %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %98 olarak bulunmuştur. Aynı değerler kemik iliği biyopsisi için sırasıyla %54, %100, %100 ve %87 olarak bildirilmiştir.^[9]

18F-Florodeoksiglukoz-PET görüntülerinde kemik iliğinde diffüz homojen artmış FDG tutulumları öncelikle benin veya iatrojenik nedenlidir.



Şekil 4. Aynı hastanın OKİT uygulaması sonrası pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntülerinde (e-h) OKİT öncesi pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi çalışmasında (a-d) izlenen tüm lezyonların tamamen regresyon gösterdiği görülmektedir.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.onkder.org)

Buna karşılık kemik iliğinde izlenen heterojen artmış FDG tutulumları ile özellikle fokal veya multifokal artmış FDG tutulumları primer hastalığın tutulumunu düşündürmektedir. Fokal tutulumlar standart iliak kanat kemik iliği biyopsisinin duyarlılığının düşük olmasını dolaylı yoldan açıklamaktadır. 18F-Florodeoksiglukoz-PET görüntülerinde tipik multifokal artmış FDG tutulumlarının görülmesi kemik iliği tutulumu ile uyumlu olarak kabul edilebilir. Buna karşılık soliter tutulum izlenmesi durumunda eğer tedavi stratejisini değiştirecekse hedefe yönelik tedavi uygulanması gerekebilir. Kemik iliği biyopsisinin duyarlılığı ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle lenfomalarda kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET'nin tercih edilecek ilk yöntem olması ve rutin kemik iliği biyopsisinin uygulamadan çıkartılması düşünülebilir. Buna karşılık inisyal evreleme kısmında da belirtildiği gibi kemik iliği tutulumu bilinen olguların düşük bir kısmında muhtemelen hastalıktan etkilenmiş hücrelerin nispeten seyrek dağılımı göstermiş olması nedeniyle FDG-PET negatif olarak izlenebilir. B nedenle kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde FDG-PET/BT'nin duyarlılığı her ne kadar yüksek olmakla birlikte kemik iliği biyopsisi ile FDG-PET/BT birbirlerini tamamlayıcı yöntemler olarak düşünülmelidir.

Radyasyon dozları

Güncel tedavi protokolleri ile HL'lerde kür oranı %90–95 düzeyindedir.^[57] Bu yüksek kür oranları hekimlerde tedaviye bağlı erken toksisite-lerin ve/veya ikincil maliniteler dahil olmak üzere tedaviye sekonder geç yan etkilerinin azaltılması amacıyla tedavi protokollerinin yanısıra tanı yöntemlerinin yeniden gözden geçirilmesi düşüncesini ortaya çıkarmıştır. On yaşındaki bir çocuğun boyun-göğüs-batın-pelvis BT'den aldığı efektif radyasyon dozu yaklaşık 11 mSv'dir. Buna karşılık PET görüntülemenin sadece FDG'den aldığı (BT komponentinin dahil edilmediği) efektif radyasyon dozu 6.4 mSv'dir.^[58–60] Chawla ve ark. 78 hastaya yapılan toplam 248 PET-BT çalışmasını geriye dönük olarak incelemiş ve her çocuk için tüm vücut efektif doz (ED) hesaplaması yapmışlardır. Buna göre her hasta için ortalama PET-BT sayısı 3.2 (1–14), her BT için ortalama ED 20.3 mSv (2.7–54.2), PET sintigrafisi için 4.6 mSv (0.4–7.7) ve PET-BT çalışması için 24.8 mSv (6.2–60.7) olarak bulunmuştur.^[59] Rathore ve ark.nın yaşları 2–25 arasında değişen, HL tanılı 99 hastayı geriye dönük olarak araştırdıkları çalışmalarında tedavinin tamamlanmasından sonra toplam 13 nüks (2 ile 17 ay arasında değişen, ortalama beş ay, 11'i ilk yıl içerisinde) ile karşılaşmışlardır. Buna karşılık

sadece iki olguda tedavinin tamamlanmasının üzerinden bir yıldan fazla süre geçtikten sonra (biri 16 ay, diğeri ise 17 ay sonra) nüks izlenmiştir. Diğer taraftan sadece bir olguda nüks klinik olarak occult iken, diğer 12 olguda eşlik eden klinik bulgular da tanımlanmıştır. Bu olgularda primer tedavinin tamamlanmasından sonra 296 iki yönlü göğüs grafisi, 38 tek yönlü göğüs grafisi, 391 toraks BT, 211 batin-pelvis BT, 364 boyun BT, 11 PET, 47 PET/BT ve 97 diğer (DEXA veya kemik sintigrafisi) olmak üzere toplam 1455 (hasta başına ortalama 15) görüntüleme yapılmıştır. Diğer görüntüleme yöntemleri çıkarıldığında bu işlemlerden evre I hastalar (13 hasta) 149 görüntüleme ve ortalama 31.97 mSv, evre II hastalar (54 hasta) 719 görüntüleme ve ortalama 37.76 mSv, evre III hastalar (12 hasta) 164 görüntüleme ve 48.08 mSv, evre IV hastalar ise (20 hasta) 326 görüntüleme ve ortalama 51.35 mSv doza maruz kalmışlardır. Göğüs grafisi ile nüks saptanan hiç olgu gözlenmezken en yüksek nüks saptanma oranı %6.4 ile PET/BT’de bildirilmiştir.^[61] Diğer taraftan 10 yaşındaki bir çocuğun 50 mSv efektif radyasyon dozuna maruz kalması kanser insidansını erkeklerde %0.72, kızlarda %1.3 artırdığı bildirilmiştir.^[62] Bu rakamlar her ne kadar düşük gibi görülse de HL gibi kür oranı ve yaşam beklentisinin yüksek olduğu olgularda ihmal edilmemesi gereken bir konudur.

Sonuç

18F-Florodeoksiglukoz-PET/BT pediyatrik dönem Hodgkin lenfomaların başlangıç evreleminde ve tedavi sonrası yeniden evreleminde kabul edilmiş ve yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. 18F-Florodeoksiglukoz-PET/BT aynı zamanda tedavi yanıtının değerlendirmesinde ve hastalığın takibinde son yıllarda etkin olarak kullanılmaktadır. Bunların dışında kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde oldukça yararlı bir yöntemdir. 18F-Florodeoksiglukoz-PET bulguları sıklıkla hastalığın evresinde yukarı veya aşağı doğru değişikliklere neden olabileceğinden tedavi planmasında değişiklikler oluşturabilir. Bu durum hastalık evresinin aşağıya doğru değiştiği olgularda gereksiz yere uygulanacak yoğun kemoterapinin hastalarda oluşturacağı uzun dönem yan etkilerin engellenmesi olabileceği gibi, hastalık evresinin yukarı doğru

değiştiği olgularda daha uygun-etkin tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi şeklinde de olabilir.

Kaynaklar

1. Cerci JJ, Pracchia LF, Soares Junior J, Linardi Cda C, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose for initial staging of hodgkin lymphoma: a single center experience in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(6):491–8.
2. Cerci JJ, Trindade E, Buccheri V, Fanti S, Coutinho AM, Zanoni L, et al. Consistency of FDG-PET accuracy and cost-effectiveness in initial staging of patients with Hodgkin lymphoma across jurisdictions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(4):314–20. [CrossRef](#)
3. 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(3):146–50. [CrossRef](#)
4. Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, Drahokoupilova E, Nekolna M, Chanova M, et al. Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin’s disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(9):1025–31. [CrossRef](#)
5. London K, Cross S, Onikul E, Dalla-Pozza L, Howman-Giles R. 18F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(2):274–84. [CrossRef](#)
6. Depas G, De Barys C, Jerusalem G, Hoyoux C, Dresse MF, Fassotte MF, et al. 18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(1):31–8. [CrossRef](#)
7. Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(4):689–94.
8. Paulino AC, Margolin J, Dreyer Z, Teh BS, Chiang S. Impact of PET-CT on involved field radiotherapy design for pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(6):860–4. [CrossRef](#)
9. Cheng G, Chen W, Chamroonrat W, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(8):1469–76. [CrossRef](#)
10. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1844–54. [CrossRef](#)
11. Moulin-Romsee G, Hindié E, Cuenca X, Brice P, Decaudin D, Bénamor M, et al. (18F)-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin’s lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy

- at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(6):1095-105. [CrossRef](#)
12. Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D, Hasenclever D, Krause A, Sorge I, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3523-8. [CrossRef](#)
 13. Agrawal K, Mittal BR, Bansal D, Varma N, Srinivasan R, Trehan A, et al. Role of F-18 FDG PET/CT in assessing bone marrow involvement in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Ann Nucl Med* 2013;27(2):146-51.
 14. Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998;91(9):3340-6.
 15. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 1998;16(2):603-9.
 16. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91(4):482-9.
 17. Rini JN, Leonidas JC, Tomas MB, Palestro CJ. 18F-FDG PET versus CT for evaluating the spleen during initial staging of lymphoma. *J Nucl Med* 2003;44(7):1072-4.
 18. Girinsky T, Ghalibafian M, Bonniaud G, Bayla A, Magne N, Ferreira I, et al. Is FDG-PET scan in patients with early stage Hodgkin lymphoma of any value in the implementation of the involved-node radiotherapy concept and dose painting? *Radiother Oncol* 2007;85(2):178-86. [CrossRef](#)
 19. Yamane T, Daimaru O, Ito S, Yoshiya K, Nagata T, Ito S, Uchida H. Decreased 18F-FDG uptake 1 day after initiation of chemotherapy for malignant lymphomas. *J Nucl Med* 2004;45(11):1838-42.
 20. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zee H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002;43(8):1018-27.
 21. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006;107(11):2678-87. [CrossRef](#)
 22. Furth C, Steffen IG, Amthauer H, Ruf J, Misch D, Schönberger S, et al. Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4385-91. [CrossRef](#)
 23. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107(1):52-9. [CrossRef](#)
 24. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(5):589-97.
 25. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, 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(24):3746-52.
 26. Kluge R, Körholz D. Role of FDG-PET in Staging and Therapy of Children with Hodgkin Lymphoma. [Article in German] *Klin Padiatr* 2011;223(6):315-9. [Abstract]
 27. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, 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(5):571-8. [CrossRef](#)
 28. 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(8):1257-60. [CrossRef](#)
 29. Hudson MM, Donaldson SS. Treatment of pediatric Hodgkin's lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36(3):313-23.
 30. Federman N, Feig SA. PET/CT in evaluating pediatric malignancies: a clinician's perspective. *J Nucl Med* 2007;48(12):1920-2. [CrossRef](#)
 31. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4386-94. [CrossRef](#)
 32. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 2001;115(2):272-8. [CrossRef](#)
 33. Zinzani PL, Fanti S, Battista G, Tani M, Castellucci P, Stefoni V, et al. Predictive role of positron emission to-

- mography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br J Cancer* 2004;91(5):850–4. [CrossRef](#)
34. 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(9):1524–9. [CrossRef](#)
 35. Shankar A, Fiumara F, Pinkerton R. Role of FDG PET in the management of childhood lymphomas—case proven or is the jury still out? *Eur J Cancer* 2008;44(5):663–73. [CrossRef](#)
 36. Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(4):399–402. [CrossRef](#)
 37. Hernandez-Pampaloni M, Takalkar A, Yu JQ, Zhuang H, Alavi A. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. *Pediatr Radiol* 2006;36(6):524–31. [CrossRef](#)
 38. Levine JM, Weiner M, Kelly KM. Routine use of PET scans after completion of therapy in pediatric Hodgkin disease results in a high false positive rate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(11):711–4. [CrossRef](#)
 39. Lopci E, Burnelli R, Guerra L, Cistaro A, Piccardo A, Zucchetta P, et al. Postchemotherapy PET evaluation correlates with patient outcome in paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(9):1620–7. [CrossRef](#)
 40. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94(2):429–33.
 41. Engert A, Kobe C, Markova J, Haverkamp H, Borchmann P, Hitz F, et al. Assessment of residual bulky tumor using FDG-PET in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma after completion of chemotherapy: Final report of the GHSG HD15 trial. *Blood* 2010;116:336.
 42. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, Pitella FA, Linardi CC, Soares J Jr, 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(8):1415–21. [CrossRef](#)
 43. Torrey MJ, Poen JC, Hoppe RT. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1123–30.
 44. Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *BMJ* 1997;314(7077):343–6. [CrossRef](#)
 45. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1781–7. [CrossRef](#)
 46. Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trnny M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann Oncol* 2010;21(6):1222–7. [CrossRef](#)
 47. Petrusch U, Samaras P, Veit-Haibach P, Tschopp A, Soyka JD, Knuth A, et al. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Ann Oncol* 2010;21(5):1053–7. [CrossRef](#)
 48. Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, Aquino SL, Crowley D, Toomey C, et al. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer* 2010;116(16):3835–42. [CrossRef](#)
 49. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, 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(23):1540–5.
 50. Schot BW, Pruim 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(4):490–5.
 51. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;116(23):4934–7.
 52. Munker R, Hasenclever D, Brosteanu O, Hiller E, Diehl V. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1995;13(2):403–9.
 53. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Constantinou N, Karmiris T, Repoussis P, Roussou P, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;105(5):1875–80. [CrossRef](#)
 54. O'Carroll DI, McKenna RW, Brunning RD. Bone marrow manifestations of Hodgkin's disease. *Cancer* 1976;38(4):1717–28. [CrossRef](#)
 55. Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, Hany TF. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(1):60–

7. [CrossRef](#)
56. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 1998;16(2):603–9.
57. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O’Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2625–34. [CrossRef](#)
58. Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. *Pediatr Radiol* 2002;32(4):228–1. [CrossRef](#)
59. Chawla SC, Federman N, Zhang D, Nagata K, Nuttall S, McNitt-Gray M, et al. Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review. *Pediatr Radiol* 2010;40(5):681–6. [CrossRef](#)
60. Chong AL, Grant RM, Ahmed BA, Thomas KE, Connolly BL, Greenberg M. Imaging in pediatric patients: time to think again about surveillance. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(3):407–13. [CrossRef](#)
61. Rathore N, Eissa HM, Margolin JF, Liu H, Wu MF, Horton T, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma: are we over-scanning our patients? *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(5):415–23. [CrossRef](#)
62. National Research Council of the National Academies. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, DC: National Academies Press; 2006.