

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEÜ HASTANESİ ERİŞKİN HEMATOLOJİ
BİLİM DALINDA TAKİP EDİLEN HODGKİN VE
DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
HASTALARININ ARA DEĞERLENDİRME
SONUÇLARI İLE HASTALIK PROGNOZU
İLİŞKİSİ**

Dr. Esra ERPEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2018

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEÜ HASTANESİ ERİŞKİN HEMATOLOJİ
BİLİM DALINDA TAKİP EDİLEN HODGKİN VE
DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA
HASTALARININ ARA DEĞERLENDİRME
SONUÇLARI İLE HASTALIK PROGNOZU
İLİŞKİSİ**

Dr. Esra ERPEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. G. Hayri ÖZSAN

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları asistanlık sürecim boyunca, bir kadın rol model olarak örnek aldığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen başta olmak üzere;

Yaptıkları sunumlarla, beraber yapılan hasta vizitleri ve değerlendirmeleri ile beni daha çok okuyan ve sorgulayan bir hekim olma yolunda motive eden tüm iç hastalıkları öğretim üyelerine;

Tez hocam, birlikte çalışma fırsatı yakaladığım için büyük mutluluk duyduğum Prof. Dr. G. Hayri Özsan'a;

Tezimin fikir babası, her zaman fikirlerini aldığım ve görüşlerine değer verdiğim kuzenim, hocam Yrd. Doç. Dr. Özden Pişkin'e;

Tezime olan katkıları için Prof. Dr. Özhan Özdoğan, Prof. Dr. Mustafa Seçil, Prof. Dr. Hulya Ellidokuz, Dr. Ayşegül Aksu ve Dr. Hakan Abdullah Özgül'e;

Tüm bu dört yıllık süreci omuz omuza geçirdiğim eş kidemlilerim Dr.Neyran Özcan, Dr. Elif Erkmen, Dr. Ümmügülsüm Keskin, Dr. Kenan Şakar, Dr.Nubar Rasulova, Dr.Fidan Nasrullayeva'ya;

Hayattaki en büyük şansım Ailem'e;

Sonsuz tesekkurlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1 Hodgkin Lenfoma	7
2.1.1 Tanım	7
2.1.2 Epidemiyoloji, Etyoloji	7
2.1.3 Patoloji	8
2.1.4 Sınıflama	8
2.1.5 Klinik Özellikler	9
2.1.6 Tanı ve Evreleme	10
2.1.7 Prognoz	11
2.1.8 Klasik Hodgkin Lenfoma'da Tedavi	12
2.1.9 Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfomama	14
2.2 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma	16
2.2.1 Epidemiyoloji	16
2.2.2 DBBHL Tanı, Sınıflama ve Klinik Prezantasyon	16
2.2.3 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma'da Tedavi	18
2.3 Lenfomalarda Görüntüleme Yöntemleri	21
2.3.1 Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri	21
2.3.1.1 PET BT	23
2.3.1.1.1 Başlangıç Evrelemesinde Kemik İliği Tutulumunun Saptanması	24
2.3.1.1.2 Tedavi Sonu Cevabının Değerlendirilmesi	25
2.3.1.1.3 FDG PET BT Tabanlı Yanıt Kriterleri	26
2.3.1.1.4 Interim PET BT	27
2.3.1.1.5 Interim FDG PET BT Yorumlanması İçin Deauville ve Lugano PET/BT İlişkili Yanıt Kriterleri	27
2.3.1.1.6 BT Yorumlanması İçin Lugano ve Recist 1.1 BT ilişkili Yanıt Kriterleri ..	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKÇA	58

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hodgkin Lenfoma'nın Histolojik (WHO) Sınıflaması

Tablo 2: Ann Arbor Evreleme Sistemi Cotswald Modifikasyonu

Tablo 3: Erken Evre (Evre I-II) Hodgkin Lenfoma'da Olumsuz Prognostik Faktörler

Tablo 4: İleri Evre (Evre III-IV) Hodgkin Lenfoma'da Kullanılan IPS Skorlama Sistemi

Tablo 5: Hodgkin Lenfoma'da Sık Kullanılan Tedavi Rejimleri

Tablo 6: Ann Arbor Sınıflaması

Tablo 7: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

Tablo 8: FDG-PET Değerlendirilmesinde Uluslararası Harmonizasyon Projesinin Önerileri

Tablo 9 : Deauville 5 Puanlık Ölçüm

Tablo 10 : Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterleri PET/BT ilişkili yanıt

Tablo 11 : Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterleri BT ilişkili yanıt

Tablo 12 : RECIST 1.1 yanıt kriterleri BT ilişkili yanıt

Tablo 13 : Genel hasta özellikleri

Tablo 14 : İnterim PET/BT PPD, NPD ve sağkalım

Tablo 15 : HL hasta özellikleri

Tablo 16 : DBBHL hasta özellikleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1 Tanılara göre genel sağkalım süresi

Şekil-2: Tanılara göre progresyonsuz sağkalım süreleri

Şekil-3: İnterim PET 5PDS genel sağkalım süresi

Şekil-4: Prognoz-genel sağkalım süresi ilişkisi

Şekil-5: HL risk evresi-progresyonsuz sağkalım süresi

Şekil-6: HL RT-genelsağkalım ilişkisi

Şekil-7: Tedavi rejimi genel sağkalım küresi

Şekil-8: DBBHLIPI-progresyonsuz sağkalım süresi

Şekil-9: DBBHL RT-Genelsağkalım süresi

KISALTMALAR

ABD:Amerika Birleşik Devletleri

ABVD:Doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin içeren kemoterapi rejimi

BEACOPP:Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid/vinkristin, prokarbazin ve prednizolon içeren kemoterapi rejimi

BT:Bilgisayarlı tomografi

CMV:Sitomegalovirus

5PS :Deauville beş-noktalı ölçek

EBV: Ebstein Barr Virus

EPOCH: Etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid ve doksorubisin içeren kemoterapi rejimi

EORTC: European Organisation for Research and Treatment for Cancer

FDG: 2-Fluoro-2-Deoksi-D-Glukoz

G-CSF: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

GHSG: German Hodgkin Study Group

GVHD: Greft Versus Host Hastalığı

GBH:Germinal merkez B-hücresi lenfoma,

ABC:Aktive B-hücresi

GELA:Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

HL: Hodgkin Lenfoma

HLA: Human Lökosit Antijen

HTLV-1:Human T cell Lymphotropic Virus Type 1

KİB:Kemik İliği Biyopsisi

IPI:Uluslararası Prognostik İndeks, International Prognostic Index

KT : Kemoterapi

LAP:Lenfadenopati

LZ-HL: Lenfositten Zengin Tip Hodgkin Lenfoma

LF-HL: Lenfositten Fakir Tip Hodgkin Lenfoma

MR/MRG:Manyetik Rezonans/ Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS-HL: Mikst Sellüler Tip Hodgkin Lenfoma

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

NLPHL: Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

NS-HL: Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma

OHKHN:Otolog Hematopoietik Kök Hücre Nakli

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PET/ BT:Pozitron Emisyon Tomografi Bilgisayarlı Tomografi

R-ACVBP:Rituximab, doxorubicin, siklofosfamid, vindesin, bleomisin ve prednison

R-CHOP:Rituximab, siklofosfamid, doxorubisin, vinkristin, prednizolon içeren kemoterapi rejimi

RS: Reed-Sternberg Hücresi

RT: Radyoterapi

SUV:Standardize Tutulum Değeri

SUVmax:Maximum Standardize Tutulum Değeri

UÇG:Uluslararası Çalışma Grubu

UK:Birleşik Krallık

USG:Ultrasonografi

WHO/REAL:World Health Organization/Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm

ÖZET

Amaç: Geçtiğimiz yıllarda lenfoma ölümcül bir hastalık olmaktan çıkıp, tedavi edilebilir bir hastalığa dönüşmüştür. Bununla birlikte hedef; tedavinin bireyselleştirilmesi, hastanın tedaviden en yüksek yararı görürken, en az toksisiteye maruz kalmasını sağlamak haline gelmiştir. PET/BT'nin gelişimi ile birlikte günümüzde interim PET/BT bulgularının HL ve DBBHL alt gruplarında; prognostik bir gösterge olarak kullanılabilirliği ve interim PET/BT adaptif tedavi stratejilerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkileri ile ilgili birçok çalışma devam etmektedir. Biz de kendi çalışmamızda interim görüntüleme yanıtı ile hastalık prognozu arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya DEÜ Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 90 DBBHL ve 67 HL hastası dahil edildi. Görüntülemeleri PET/BT ile yapılmış olan 121 hastanın tedavi öncesi ve interim PET/BT'leri; bir nükleer tıp asistanı ve bir nükleer tıp profesörü tarafından kör olarak değerlendirildi. Tedaviye yanıt değerlendirmeleri ise Deauville 5P kriterlerine göre yapıldı. Görüntülemeleri kontrastlı BT ile yapılmış olan 53 hastanın ilk ve interim BT'leri bir radyoloji asistanı ve radyoloji profesörü tarafından kör olarak değerlendirildi. Her hasta için ikisi dalak ve karaciğer olmak üzere toplamda beş hedef lezyon seçildi. Lezyonların iki boyutlu ölçümleri tedavi öncesi ve interim BT de yapıldı. Hastaların interim yanıtları ve tedavi sonu yanıtları SPSS 22.0 istatistiksel analiz programı kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İnterim PET/BT pozitif prediktif değeri (PPD) HL için %36, DBBHL için %61,9 ; negatif prediktif değer (NPD) HL için %95,4, DBBHL için %93,1 saptandı. HL ve DBBHL nın her risk grubu için PPD ve NPD ayrı ayrı hesaplandı. 7 yıllık progresyonsuz sağkalım HL da interim PET+ hastalar için %54, interim PET- hastalar için %83; DBBHL da interim PET+ hastalar için %20, interim PET- hastalar için %79 saptandı. DBBHL grubunda interim PET/BT ve kontrastlı BT ile değerlendirilen 8 hastanın 2 sinde BT yanıtının PET pozitifliğine rağmen negatif olduğu görüldü. HL grubunda PET/BT ve kontrastlı BT si olan 9 kişilik grupta ise 3 hastanın BT yanıtında pozitifliğe karşın PET/BT yanıtının negatif olduğu görüldü. Tüm 157 kişilik grupta interim Lugano PET/ BT ilişkili yanıt ile interim Lugano ve RECIST 1.1 BT ilişkili yanıtlar

arasında kappa analizinde önemsiz uyum olduğu, tedavi sonu yanıt ile PET/BT ilişkili yanıt grubunda BT gruplarına oranla daha yüksek uyum bulunduğu saptandı.

Sonuç: PET/BT, lenfoma tedavi yanıtının değerlendirilmesini belirgin olarak iyileştirmiştir. BT ile karşılaştırıldığında bazı hastaların gereksiz yere daha yoğun tedaviler almasını, bazı hastaların ise tedavilerinin yetersiz kalmasını önlemiştir. Deauville kriterlerinin kullanımı, görüntülemeler arası karşılaştırılabilirliği standardize etmiştir. Biz çalışmamızda hem HL/DBBHL gruplarının genelinde; hem de ayrı ayrı risk gruplarında PET/BT'nin yüksek NPD'nin ve düşük-orta PPD'nin olduğunu gördük. PET negatifliği progresyonsuz sağkalım açısından spesifitesi yüksek bir prognostik göstergedir ve klinisyenlere tedavi yoğunluğun ve kür sayısının azaltılması açısından yardımcı olabilir. Sadece interim PET pozitifliği baz alınarak yapılan tedavi yoğunlaştırmaları hastaların gereksiz ilaç toksisitesine maruz kalmasına neden olabilir. PPD'i daha yüksek prognostik göstergeler geliştirilmesi en üst düzeyde tedavi yararı ve en az yan etki hedefine daha da yaklaşmamızı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: lenfoma, interim değerlendirme, PET/BT

SUMMARY

Objective: In the past years, lymphoma has evolved from a fatal disease to a curable disease. The target of the treatment has advanced to being exposed to the least toxicity while receiving the highest benefit from the treatment. The rapid development of FDG PET / CT in the metabolic imaging has led to accumulation of convincing evidence that PET / CT is a more accurate method of staging. However, in the HL and DBBHL subgroups of interim PET / CT findings, there is ongoing research on the utility of PET as a prognostic indicator and the effects of interim PET / CT adaptive treatment strategies on overall survival and disease-free survival. We aimed to investigate the relationship between the interim imaging response and disease prognosis in our study.

Materials and Methods: The study included 90 DLBCL and 67 HL patients observed in Dokuz Eylul University (DEU) Hospital Department of Hematology. The pre-treatment and interim PET / CT images of 121 patients who underwent imaging with PET/CT were evaluated by a nuclear medicine assistant, and a nuclear medicine professor as a blind experiment. Treatment responses were evaluated based on Deauville criteria. The first and interim CT images of 53 patients who underwent imaging with contrast-enhanced CT were evaluated by a radiology assistant and a radiology professor as a blind experiment. Five target lesions were selected for each patient, two of which were spleen and liver. Two-dimensional measurements of the lesions were performed pre-treatment and interim CT. Patients' interim responses and end-treatment responses were compared using the SPSS 22.0 statistical analysis program.

Results: Interim PET / CT PPV was 36% for HL, 61.9% for DLBCL; NPV was 95.4% for HL and 93.1% for DBBHL. The 7-year progression-free survival rate was 54% for PET + patients and 83% for PET-patients in HL; DLBCL was also 20% for PET + patients and 79% for PET - patients. CT response was negative despite PET positivity for 2 of 8 patients who were evaluated with interim PET / CT and contrast-enhanced CT in the DBBHL group. CT response was positive despite PET negativity for 3 of 9 patients who were evaluated with interim PET / CT and contrast-enhanced CT in the HL group. Of all 157 patients; interim Lugano PET / CT-related response, and Lugano CT-related response/Recist 1.1 CT-related response distributions were compared by

using Kappa analysis. Interim-Lugano PET / CT-associated and end-treatment response were observed to have a moderate-to-good association ($\kappa = 0,434$). There was poor agreement between the end-treatment response, Lugano and Recist 1.1 CT-related response groups ($\kappa = 0.047$, $\kappa = 0.071$, respectively). Weak compliance was determined between interim PET / CT and CT-associated imaging (Lugano CT-related response $\kappa = 0.073$, Recist 1.1 CT-related response $\kappa = 0.023$).

Conclusion: PET / CT scans significantly improved the pre-treatment staging and assesment of treatment responses. The use of Deauville criteria has standardized interpretation and comparability between studies. Compared with CT, PET/CT prevented some early-stage patients' being treated with unnecessary intensive therapies and some advance stage patients' being treated with less intensive therapies. We have seen high NPV and low-to-moderate PPD of PET / CT in the overall HL / DLBCL group and in prognostic risk groups in our study. PET negativity has a high prognostic value in terms of progression-free survival, and this may be helpful for clinicians to reduce the number of cures and the intensity of treatment. Treatment intensification based only on interim PET positivity may cause patients to be exposed to unnecessary drug toxicity. The development of new prognostic markers which has higher PPV will ensure reaching the goal of highest level of therapeutic benefits and the least side effects.

Key words: lymphoma, interim assesment, PET/CT

1.GİRİŞ VE AMAC

Lenfoma, immün sistemin çeşitli farklılaşma aşamalarından köken alan, bu nedenle morfoloji, immünoloji ve klinik bulguları birbirinden farklı olabilen lenfoid hücre malignitesidir. Hodgkin Lenfoma(HL) ve Non Hodgkin Lenfoma(NHL) olmak üzere ikiye ayrılır. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma(DBBHL), NHL içerisindeki en büyük hasta grubunu oluşturmaktadır.

Son yıllarda lenfoma ölümcül bir hastalık olmaktan çıkıp, tedavi edilebilir bir hastalığa dönüşmüştür. Bununla birlikte hedef; tedavinin bireyselleştirilmesi, hastanın tedaviden en yüksek yararı görürken, en az akut ve uzun süreli toksisiteye maruz kalmasını sağlamak haline gelmiştir. Bu durum bilim insanlarını; hastalık prognozunu önceden tahmin etmelerini, tedavi eskalasyon ya da de-eskalasyon kararı vermelerini sağlayacak, bir takım prognostik göstergelerin arayışına itmiştir.

Günümüzde florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (FDG PET/BT); lenfomaların tedavi öncesi, interim ve tedavi sonu evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. Metabolik görüntülemelerde FDG PET/BT'deki hızlı gelişmeler, FDG PET/BT'nin daha doğru bir evreleme yöntemi olduğuna dair ikna edici kanıtların birikmesine yol açmıştır. Sonuç olarak, bu modalite geçtiğimiz 15 yılda BT'nin yerini alarak, lenfomaların tanı ve takip algoritmasına entegre edilmiştir. Yapılan çalışmalarda BT'nin küçük lenf nodlarını saptamada ve ektranodal tutulumu göstermede yetersiz kalabildiği, özellikle tedavi sonrası çekilen BT'de malign doku, fibrotik-nekrotik doku ayrımı yapmanın zor olduğu ve bu nedenle, BT sonucu ile tedavi kararı yönlendirmesi yapılamayacağı saptanmıştır.

PET/BT'nin bu umut vadeci gelişimi ile birlikte günümüzde interim PET/BT bulgularının HL ve DBBHL hastalarında; prognostik bir gösterge olarak kullanıp-kullanılamayacağı ve bunun bir adım ötesinde interim PET/BT adaptif tedavi stratejilerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkileri ile ilgili birçok çalışma devam etmektedir.

Biz de çalışmamızda DEÜ Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, başlangıç ve interim görüntülemelerine ulaşılabilen 157 HL ve DBBHL hastasını; demografik özellikler, hastalık alt tipi ve evresi, uygulanan tedavi rejimi, RT alıp almaması, tedavi

izleminde kullanılan görüntüleme metodu, interim görüntüleme bulguları ile tedavi sonu yanıtın uyumu, prognoz, hastalıksız ve genel sağkalım yönünden inceledik. İnterim görüntüleme bulgularını farklı yanıt kriterlerine göre değerlendirerek bu kriterlerin aynı görüntüleme metodu için interim ve tedavi sonu yanıt uyumuna, PET/BT ve BT yanıtları arasındaki uyuma baktık. İnterim görüntüleme yanıtı ile hastalık prognozu arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Hodgkin Lenfoma

2.1.1.Tanım

HL ilk kez Thomas Hodgkin tarafından 1832 yılında tanımlanmış olup, daha sonra Sir Samuel Wilks 1865 yılında ilk defa bu hastalığı Hodgkin hastalığı olarak isimlendirmiştir (1). Carl Sternberg ve Dorothy Reed adlı iki bilim adamı birbirinden bağımsız olarak 1898 ve 1902 yıllarında hastalığın tipik tanısal hücresi olarak bilinen Reed-Sternberg (RS) hücresini tanımlamışlardır (2-4). HL, non-hodgkin lenfomadan (NHL) 20.yüzyılın başlarında RS hücrelerinin tanınması ile ayrılmıştır. RS hücresinin kökeni lenfoid hücre (özellikle B hücre tipi) olarak saptandığı için, "Hodgkin Hastalığı" yerine "Hodgkin lenfoma" (HL) terimi kullanılmaktadır.

2.1.2 Epidemiyoloji, Etiyoloji

HL, tüm dünyada lenfomaların yaklaşık %10'unu ve gelişmiş dünyada her yıl teşhis edilen tüm kanserlerin yaklaşık %0,6'sını oluşturmaktadır (5). Bu, ABD'de yıllık olarak HL'ye bağlı olarak yaklaşık 8500 yeni vaka ve yaklaşık 1120 ölüm ile sonuçlanmaktadır (1). Avrupa'daki insidans, 100.000 kişi için yaklaşık 2.4 vakadır (6) (7). Ülkemizde HL'li hastaların, tüm lenfomalı hastaların %23'ünü oluşturduğu, %38'inin kadın, %62'sinin erkeklerden oluştuğu tahmin edilmektedir (8). Başka bir çalışmada, HL hastalarının %41'i kadın, %59'u erkektir (9).

HL bimodal bir yaş dağılım eğrisine sahiptir. En sık görüldüğü yaşlar, 20-40 yaş arası ve 55 yaş üzeridir (10).

Baskın histolojik alt tip coğrafi konum ve ekonomik statüye göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde, nodüler sklerozan HL (NSHL) baskın histolojik alt tiptir. Ekonomik olarak dezavantajlı bölgelerde, miks sellüler HL (MSHL) daha sıktır. Erken sanayileşmiş veya gelişmekte olan ekonomilerde MSHL ve NSHL alt tipleri kabaca eşit frekanslara sahip olma eğilimindedir (11-13).

Sosyoekonomik durum ve çevre, enfeksiyonlar (enfeksiyöz mononükleoz, insan bağışıklık yetmezlik virüsü), aile öyküsü, immün ve genetik faktörler, HL gelişiminde

etkilidir (14,15). Epstein Barr Virüs (EBV) gibi enfeksiyonlara geç maruziyet olduğundan, sosyal statüsü yüksek olan hastalarda HL insidansı artmıştır. HL tümör örneklerinin %50'sinde EBV genomik sekansları bulunmuştur (16). Enfeksiyöz mononükleoz öyküsü olanlarda, HL sıklığı normal popülasyona göre 3 kat artmıştır. Klasik HL vakalarında %50, NSHL'de %15-30, MSHL'de %70 oranında EBV pozitifliği mevcuttur (17).

Monozigotik ikizlerde ve özellikle aynı cinsiyetteki kardeşlerde artmış HL sıklığı, genetik yatkınlığı düşündürmektedir (18). Birinci dereceden yakın akrabaları HL tanısı almış bireylerde, hastalığın gelişme riski 3 kat daha fazladır. Bu oran genç erişkinlerde daha yüksek iken, yaş artışı ile birlikte azalmaktadır (19).

2.1.3 Patoloji

Klasik HL, inflamatuvar bir arka planda neoplastik hücrelerin (RS hücreleri ve bunların varyantları) azınlığı ile karakterize, heterojen bir tümör grubudur. Neoplastik hücrelerin morfolojisi ve inflamatuvar arka planın bileşimi HL alt tipini belirler. Bununla birlikte klasik HL alt tipleri, nodüler lenfosit baskın HL dahil olmak üzere diğer lenfoma alt tiplerinden farklı olan, ortak bir immünofenotip paylaşırlar (20).

2.1.4 Sınıflama

HL'nın, 2001 ve 2008 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamalarında iki tipten oluştuğu kabul edilmiştir (Tablo 1). Bu iki tipin klinik özellikleri, immün fenotipleri, morfolojileri, neoplastik hücrelerin immünglobulin transkripsiyonları ve hücresel zeminlerindeki içerikleri farklılık gösterir (21).

Tablo 1: Hodgkin Lenfoma'nın Histolojik (WHO) Sınıflaması

1. Klasik HL
a. Nodüler sklerozan HL
b. Mikst selüler HL
c. Lenfositlen zengin HL
d. Lenfositlen fakir HL
2. Nodüler lenfosit baskın HL

Hodgkin lenfomadaki neoplastik hücrelerin immünofenotipik özellikleri alt tipleri ayırmada yardımcı olur. Tipik RS hücreleri CD 30 (%80-100) ve CD 15 (%75-85) ile

pozitif boyanır. B hücre belirteci olan CD20 klasik HL'nin %40'ında pozitifdir. Lenfosit predominant HL ise CD 20 ile kuvvetle pozitifdir, CD 30 ve CD 15 negatif saptanır (22).

Lenfosit Zengin Tip HL (LZHL), klasik HL'nin yaklaşık %5'ini oluşturur. Klasik HL'nin en iyi prognozlu histolojik alt grubunu oluşturmaktadır (23-25).

Nodüler Sklerozan Tip HL, klasik HL'nin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen tiptir. Daha çok genç kadınlarda görülür. İyi prognozlu histopatolojik alt gruplardan biridir (23-25).

Mikst Sellüler Tip HL, klasik HL'nin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Yaşlı ve çocuklarda sık görülür. Gelişmekte olan ülkelere ve AIDS'li hastalarda en sık görülen tiptir. LZHL ve NSHL histopatolojik tiplerine göre daha kötü seyir gösterir (23-25).

Lenfosit Fakir Tip HL (LFHL), Klasik HL'nin %5'inden azını oluşturur. Tanı konulduğunda sıklıkla ileri evrededir. İleri yaşta görülür. Prognosu en kötü olan histopatolojik tiptir (23-25).

Nodüler Lenfosit Predominant HL (NLPHL), HL'li olguların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Genç erkeklerde daha sık görülür. Neoplastik hücreler lenfosit ve histiyosit hücreleri (popcorn hücreler) olarak adlandırılmaktadır. Özellikle epitelioid histiyositlerin varlığı NLPHL için karakteristik bir özelliktir (26). NLPHL, klasik HL'dan tutulum bölgeleri, hastalık seyri, prognosu açısından farklılıklar gösterir. Hastalık seyri çok yavaş olup, oldukça iyi bir prognoza sahiptir. Hastalısız dönem uzundur. Geç relaps yüksek oranda izlenmesine rağmen tedaviye yanıtı genellikle iyidir. NLPHL hastalarındaki neoplastik hücrelerin, klasik HL'deki neoplastik hücrelerden farklı immünofenotipik özellikleri bulunmaktadır (26,27).

2.1.5 Klinik Özellikler

HL tanılı hastaların %80-90'ında ilk doktora başvuru şikayeti lenfadenopati (LAP). En sık LAP yerleşim yeri servikal, mediastinal ve supraklaviküler bölgelerdir. Mediastinal lenf nodlarında, prevasküler ve paratrakeal en sık etkilenmiştir. İzole infradiyafragmatik LAP, tanı anında hastaların %10'undan azında görülür (28).

En belirgin özellik ise, tutulan lenf nodlarında ağrı ve hassasiyet bulunmamasıdır. HL, bir sonraki lenf düğümü bölgesine aşama aşama yayılır. Genelde yayılım şekli boyundan mediastene, çölyak lenf nodlarına, buradan da dalak, karaciğer ve kemik iliğine doğrudur (29).

HL'da ektranodal tutulum, NHL'dan daha az olup %10-15 kadardır. En sık ektranodal tutulum; kemik, kemik iliği, akciğer ve karaciğerdedir (30). Dalak tutulumunun gösterilmesi önemlidir. Nitekim, HL'lı hastaların %13'ünde dalak, tek subdiyafragmatik hastalıktır (31). Karaciğer tutulumu %2 sıklıktadır. Karaciğer biyopsisi doğru tanı için tek yöntemdir. HL tanılı hastaların %13'ünde direkt olarak böbrek tutulumu görülebilir. Kemik iliği tutulumu HL'lı hastaların %5'inde görülür ve kemik iliği biyopsisi ile tanı konabilir.

Intratorasik tutulum HL ve NHL'da sık görülür. Lenfomanın her tipi akciğerleri sekonder olarak etkileyeceği için, görünüm özellikleri soliter nodülden lenfatik parankimal tutulumla varan özellikte, değişken ve nonspesifiktir. En sık intratorasik görünüm, mediastinal lenf nodu genişlemesidir (32).

Ateş yüksekliği, gece terlemesi ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10'unu aşan kilo kaybı, B semptomları olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık %35-40'ında görülmekte olup kötü prognostik faktördür.

2.1.6 Tanı ve Evreleme

Tanı, uygun dokudan histopatolojik inceleme ile konur. Tanı alan hastalarda tedavi seçimi ve prognozu belirleyen, evrelemedir. 1971'de Ann Arbor Evreleme sisteminin yeterli olmaması nedeniyle günümüzde tümör kitlesi büyüklüğünü de göz önünde bulunduran Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswald modifikasyonu kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Ann Arbor Evreleme Sistemi Cotswald Modifikasyonu

Evre I	Bir tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı tutulumu (örnek: dalak, timus, Waldeyer halkası)
Evre II	Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (mediastinal alan tek bölge kabul edilir, hiler lenf nodu alanları sağ ve sol olarak ikiye ayrılır)

Evre III	
III-1	Diyafragmanın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu Diyafragma altındaki hastalık üst abdominal bölge tutulumu gösteriyorsa (splenik, çölyak veya portal lenf nodlarını içeren tutulum)
III-2	Paraaortik, iliak veya mezenterik lenf nodlarının tutulumu. Üst abdominal bölge tutulumu olabilir veya olmayabilir.
Evre IV	Ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu ya da tutulumsuz, yaygın veya ilerlemiş hastalığı.
X	Akciğer grafisinde torakal çapın 1/3'ünden daha geniş mediastinal kitle ya da 10cm'den daha büyük herhangi bir lenf bezi varlığı 'bulky' hastalık olarak isimlendirilir ve evre işaretinin yanına X harfi konarak belirtilir. Örnek: Evre IIXA gibi
E	Bir lenf bezinden komşuluk yolu ile hastalığın akciğer, kemik, plevra veya cilde uzanması yani komşuluk yoluyla ektranodal yayılım görülmesi ileri evre olarak kabul edilmez ve örneğin evre IE olarak belirtilir.
A,B	B semptomları yokluğu A, varlığı B olarak ifade edilir.
S	Dalak tutulumu

Ann Arbor sınıflamasında, Waldeyer halkası, timus, dalak, apendiks ve ince bağırsağın Peyer plakları, ekstralenfatik dokular değil lenfatik dokular olarak kabul edilir.

2.1.7 Prognoz

Evre, HL'da en önemli prognostik faktördür. Evre I ve II'de 5 yıllık hastalıksız sağkalım yaklaşık %90, evre III'te %80, evre IV'te %65'tir. Prognozu belirlemek için HL hastaları 3 grupta incelenir:

1. Erken evre (Evre I-II) iyi prognostik grup
2. Erken evre (Evre I-II) kötü prognostik grup
3. İleri evre hastalık (Evre III-IV)

Günümüzde erken evre HL (Evre I ve II) için European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve German Hodgkin's Study Group (GHSG)'un prognostik faktörleri, ileri evre HL (Evre III ve IV) için ise International

Prognostic Score (IPS) veya Hasenclever skorum sistemi kullanılmaktadır (33,34). Erken evre HL için kullanılan prognostik faktörler Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Erken Evre (Evre I-II) Hodgkin Lenfoma’da Olumsuz Prognostik Faktörler

EORTC	GHSG
Bulky mediastinal adenopati	Bulky mediastinal adenopati
ESR>50 (B semptomu yoksa)	ESR>50 (B semptomu yoksa)
ESR>30 (B semptomu varlığında)	ESR>30 (B semptomu varlığında)
Yaş≥50	Ekstranodal hastalık
≥4 lenf nodu bölgesi tutulumu	≥3 lenf nodu bölgesi tutulumu

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Hastalarda bu bulgulardan en az birinin bulunması kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. İleri evre HL için kullanılan IPS skorum sistemi Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4: İleri Evre (Evre III-IV) Hodgkin Lenfoma’da Kullanılan IPS Skorum Sistemi

Klinik Özellik	0 Puan	1 Puan
Serum Albumin(g/dl)	≥4	<4
Hemoglobin (g/dl)	≥10.5	<10.5
Yaş	<45	≥45
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Ann Arbor evresi	I-III	IV
Beyaz küre sayımı($10^6/L$)	<15	≥15
Lenfositopeni ($10^6/L$ %)	≥0.6	<0.6(<%8)

Hastada bu bulgulardan 0-2 puan düşük risk, 3-4 puan orta risk, 5-7 puan yüksek risk kabul edilir.

2.1.8 Klasik Hodgkin Lenfoma’da Tedavi

Son yıllarda, HL, ölümcül bir hastalık olmaktan çıkıp hastaların yaklaşık yüzde 75’inde tedavi edilebilen bir hastalığa dönüşmüştür. Hastaların büyük bir çoğunluğunun lenfomaları tedavi edilirken, tedaviye bağlı toksisite geç mortalitenin nedenleri arasındadır. Bu nedenle, tedavi seçimi yüksek bir tedavi başarısını koruma isteğini ve uzun süreli komplikasyonları azaltma ihtiyacını dengelemelidir. Tedavi, erken evre hastalığı olan hastaların daha hafif tedavi ile uzun süreli remisyona ulaşabileceği ve ileri evre hastalığı olan hastalar için daha yoğun tedavinin ayrılabilceği şekilde gelişmiştir. Tedavinin hastalığın evresine göre düzenlenmesi

gerektiği konusunda anlaşma sağlanmış olsa da, yoğun ya da daha az yoğun bir terapi oluşturulması gerektiği konusunda bazı anlaşmazlıklar vardır.

Hodgkin lenfomalı olguların büyük çoğunluğunda ilk basamak tedavi ile remisyon elde edilebilmesine karşın, iyi prognozlu Evre I-II olan olguların %10-20'si, daha ileri evreli olguların ise %30-40 kadarında nüks gözlenmektedir (35,36). Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen yaklaşık %10-15'lik tedaviye dirençli olgu grubu bulunmaktadır. Nüks etmiş ve tedaviye dirençli olgulara ikinci basamak / kurtarma tedavileri verilmektedir. Bu tedavi ile hastaların ancak yarısı remisyona girebilmektedir.

Nüks ya da dirençli HL da seçilecek olan kurtarma tedavisi, hastanın daha önce aldığı tedavi şekli ve süresi, önceki yanıtın süresi, nüks şekli gibi etkenler nedeniyle farklılıklar gösterir. Örneğin, önceden yalnızca RT uygulanmış olan bir olgu ABVD kemoterapisi ile tedavi edilebilirken, konvansiyonel KT-RT sonrası nüksetmiş ya da dirençli olgularda otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (OKHDYDK) standart yaklaşımı oluşturmaktadır (37).

Erken Evre Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi: İyi prognostik gruba kısa süreli kombine kemoterapi 2-4 siklus ABVD ardından tutulmuş alana radyoterapi (30 Gy) önerilmektedir. Radyoterapinin mümkün olmadığı hastalara 6 kür ABVD de uygulanabilir (38). Kötü prognostik gruba 4-6 kür ABVD ve ardından tutulu alana radyoterapi (30 Gy) önerilmektedir (39).

İleri Evre Klasik Tip Hodgkin Lenfomada Tedavi: Genellikle tek başına kombine kemoterapi ile tedavi edilir. Radyoterapi kitlesel hastalığı olan ya da kemoterapi sonrası hastalığı bulunan olgularda uygulanabilir. Kombine kemoterapi seçeneği 6-8 kür ABVD, 12 haftalık Stanford V ya da 4 kür doz artırılmış BEACOPP uygulanabilir (40,41).

Dirençli-nüks Klasik Tip HL'da Tedavi: Başlangıç kemoterapisi boyunca veya ilk üç ay içerisinde progrese olan hastalarda refrakter HL'dan sözedilir. 3 aydan daha fazla süre sonra relaps olan hastalarda ise nüks HL'dan bahsedilir. Genellikle 12 aydan önce ortaya çıkan nüksler dirençli hastalık gibi yönetilir. Erken nüks ve dirençli hastalıkta otolog periferik hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi

yaklaşımı uygulanır. 12 aydan daha sonra nüks eden olgularda ise ilk sıra tedavinin tekrarı ya da otolog periferik hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanır. İkinci ya da daha sonraki nükslerde standartlaşmış tedavi yaklaşımı yoktur. Uygun donörü bulunan hastalarda allojeneik hematopoietik kök hücre nakli düşünülebilir (42).

2.1.9 Nodüler lenfosit predominant HL

Evre IA hastalar 30-36 Gy RT ile tedavi edilebilir (43,44). Tek lenf düğümü tutulumu olup tamamen eksize edilmiş olan hastalarda tedavisiz gözlem tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Stanford Grubu erken evrede kemoterapi içermeyen tedavileri tercih ederken, British Columbia Grubu erken evre hastalarda 2 kür ABVD ve TART tedavisinin sağkalım avantajını ortaya koyan veriler sunmaktadır (45). Herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan evre IA hastaları dışındakiler klasik HL gibi tedavi edilirler (46). NLPHL CD20 ifade etmesi nedeniyle rituksimab kemoterapi protokollerine eklenebilir. Tek başına rituksimab kullanımı erken nüksler nedeniyle zorunluluk olmadıkça önerilmemektedir (44).

Tablo 5: Hodgkin Lenfoma'da Sık Kullanılan Tedavi Rejimleri

<i>Kombinasyon-ilaç-doz ve uygulama yolu mg/m²</i>	<i>Günler</i>	<i>Siklus Süresi</i>
ABVD Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Bleomisin-10-IV Vinblastin-6-IV Dakarbazine-375-IV	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15	28 gün
MOPP Mekloreタミン-6-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1, 8 1, 8 1-14 1-14	28 gün
COPP Siklofosfamid-650-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO	1, 8 1, 8 1-14 1-14	28 gün

BEACOPP (bazal/artırılmış) Bleomisin-10-IV Etoposit-100/200-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25/35-IV Siklofosfamid-650/1250-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO GCSF-SK	8 1-3 1 1 8 1-7 1-7 +8	21 gün
BEACOPP-14 Bleomisin-10-IV Etoposit-100-IV	8 1-3	
Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Siklofosfamid-650-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Prokarbazin-100-PO Prednizon-40-PO GCSF-xx-SK	1 1 8 1-7 1-7 9-13	14 gün
STANDFORD V Mekloreタミン-6-IV Adriamisin (Doksorubisin)-25-IV Vinblastin-6-IV Etoposit-60x2-IV Onkovin (Vinkristin)-1,4-IV Bleomisin-5-IV Prednizon-40-PO	1.5.9. hafta 1.3.5.7.9.11.hafta 1.3.5.7.9.11.hafta 3.7.11.hafta 2.4.6.8.10.hafta 2.4.6.8.10.hafta 1-10.haftalar	12 hafta

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

2.2 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

2.2.1 Epidemiyoloji

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en sık görülen lenfomadır ve gelişmiş dünyadaki tüm NHL'lerin yaklaşık yüzde 25'ini oluşturur (44-46). Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de, DBBHL insidansı yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 7 vakadır (47-50). Avrupa'da bir bütün olarak insidans, yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 4,92 vakadır (48). İnsidans etnik kökene göre değişir; beyaz Amerikalılar, siyahlara oranla daha yüksek insidansa sahiptir (47,50,51). DBBHL, NHL'lerin yaklaşık yüzde 40'ını oluşturduğu Orta ve Güney Amerika'da NHL'nin daha sık görülen bir alt tipi olarak görünmektedir (52).

Diğer NHL'lerin çoğu gibi, görülen vakaların yaklaşık% 55'inde erkek egemenliği vardır (47). Görülme insidansı yaşla birlikte artar; sunulan ortalama yaş, bir bütün olarak hastalar için 64 yıldır, fakat siyahlarda beyaz Amerikalılara göre daha genç görünmektedir (53). DBBHL ve diğer NHL alt tipli hastaların ailesel kalıtımı vardır (54) (55). Örnek olarak, İsveç ve Danimarka'dan gelen hastalara yönelik geniş bir toplum temelli gözlemsel çalışma, agresif NHL'li probandların akrabalarının NHL gelişme riskinin yaklaşık 3,5 kat arttığını bildirmiştir (54).

2.2.2 DBBHL Tanı ,Sınıflama ve Klinik Prezantasyon

Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Acil tedavi gerektiren nadir olgularda çekirdek (core) biyopsi uygulanabilir. Patoloji preparatları güvenilirlik açısından deneyimli hematopatologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) son sınıflamasına göre değerlendirilmelidir (56). DSÖ 2016 sınıflaması DBBHL'lerin Germinal Merkez B-hücre benzeri (GMB) ve aktive B-hücre benzeri (ABH) şeklinde immünohistokimyasal olarak ayrımının yapılmasını önermektedir. MYC ve BCL2 rearanjmanı varlığı çift vurulu “double-hit” (DHL) veya MYC, BCL2 ve BCL6 rearanjmanı birlikteliği üç vurulu “triple-hit” lenfoma olarak tanımlanmakta iken DSÖ 2016 sınıflaması DHL veya triple hit lenfoma yerine MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 rearanjmanı ile birlikte yüksek dereceli B hücreli lenfoma (NOS) terimini kullanmıştır. Bu rearanjmanların olumsuz prognostik anlamı olduğu ve daha yoğun tedaviler ile R-CHOP standart tedavisine göre daha iyi sonuçlar alındığı bilinmektedir (57-59). İdeal olarak tedavi planlanan yeni tanı ve nüks hastalarda, teknik imkanlar varlığında immünohistokimyasal olarak MYC, BCL2 ve BCL6 değerlendirilmeli ve özellikle tümör hücrelerinde MYC boyanması >%40 ve BCL2 %50-70 düzeylerinde ise floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile genetik değerlendirme önerilmektedir. İmmünohistokimyasal olarak bu düzeyde pozitiflik FISH ile doğrulanmıyor yani bir rearanjmana işaret etmiyor ise bu durumda çift ifadeli lenfoma “double ekspresör lenfoma” adını almakta ve çift vurulu lenfoma kadar olmasa da kötü prognoza işaret etmektedir.

Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır (Tablo 6) (60). Evreleme amaçlı pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) öncelikli tercih olmakla birlikte, kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisi PET negatif ise ve hastanın tedavisini etkileyebilecek eşlik eden önemli

histolojik patolojilerin (foliküler lenfoma gibi) saptanması için gerekli olabilir (61). Prognostik değerlendirme için Uluslararası Prognostik İndeks [International Prognostic Index (IPI)] hesaplanır (Tablo 7) (62), Rituksimab varlığından sonra geliştirilen R-IPI ve kötü prognostik hastada prognoz belirlemede daha üstün olduğu ifade edilen Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı [National Comprehensive Cancer Network (NCCN)]-IPI'de (Tablo 7) kullanılması önerilen prognostik parametrelerdendir (63,64).

DBBHL'li hastalar tipik olarak, hızla büyüyen semptomatik bir kitle, çoğu zaman boyunda veya batında nodal genişleme ile birlikte bulunurlar. Sistemik "B" semptomları (ateş, kilo kaybı, gece terlemesi) hastaların yaklaşık yüzde 30'unda görülür. Kemik iliği tutulumu ve ektranodal ekstrapredüller hastalık sırasıyla% 30 ve 40'a kadar görülür.

Tablo 6: Ann Arbor Sınıflaması

Evre	Özellikler
I	Tek bir lenf nodu bölgesi (I) veya tek bir organ tutulumu(IE)
II	Diyaframın aynı tarafında birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu
IV	Bir veya daha fazla organın tutulumu
A	Sistemik belirti yok
B	Sistemik belirti var
	Sistemik Belirti: son 6 ay içinde vücut ağırlığının >%10 'u kadar kilo kaybı, >38°C olan ateş yüksekliği, gece terlemeleri

Tablo 7: Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

	IPI	R-IPI	NCCN-IPI
Parametreler			
Yaş			
>40-≤60			1
>60-≤75	1	1	2
>75			3
LDH (oran)			
>1-≤3	1	1	1
>3			2

Ann-Arbor Evre III-IV	1	1	1
Performans (ECOG ≥ 2)	1	1	1
Ekstranodal Hastalık >1 bölge tutulumu Kİ, MSS, karaciğer, GI kanal veya akciğerden herhangi biri	1	1	1
Skor Düşük risk 0-1	0-1	0	0-1
Düşük-orta risk	2	1-2	2-3
Yüksek-orta risk	3		4-5
Yüksek risk ≥ 6	4-5	≥ 3	≥ 6

2.2.3 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma'da Tedavi

Tedavi öncesi değerlendirme; hem hastalığın moleküler alt tipini hem de evresini belirler ve tedavi seçeneklerini etkilemesi muhtemel bireyin komorbiditeleri hakkında bilgi sağlar. Öykü ve fizik muayeneye ek olarak, tüm hastalarda laboratuvar çalışmaları, tek taraflı kemik iliği biyopsisi ve görüntüleme yapmak rutin uygulamadır. Bazı hasta alt kümeleri, beyin omurilik sıvısı ve kalp fonksiyonlarının daha fazla test edilmesini gerektirir. Doğurganlık döneminde hastalara fertilité danışmanlığı sunulmalıdır.

Temel tedavi KT'dir. Sadece RT kullanılması yetersiz yanıt ve yüksek nüks oranları ile ilişkilidir.

South West Oncology Group tarafından 1998 yılında Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bulky hastalığı olmayan ve çoğunluğu DBBHL olan agresif Hodgkin dışı Lenfoma tanılı 402 hastada, 3 siklus CHOP ve 40-50 Gy tutulu alan RT ile 8 siklus CHOP karşılaştırılmıştır. 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından RT ile kombine grup anlamlı olarak üstün saptanmış olup bu grupta daha az hayatı tehdit eden toksisite görülmüştür. Ancak 10 yıllık tedavi sonuçları değerlendirildiğinde geç

nüks sıklığı RT ve 3 siklus CHOP alan grupta daha yüksek saptanmış ve bu nedenle sağkalım oranı düşmüştür. KT ile RT kombinasyonunun standart kullanımı tekrar tartışılır hale gelmiştir (65). Bu nedenle GELA (Erişkin Lenfoma Fransız Çalışma Grubu) ekibi tarafından 60 yaşından ileri, evre I-II ve IPI skoru 0 olan iyi prognostik özellikteki agresif lenfoma tanılı 576 hasta, dört siklus CHOP rejimi ile dört siklus CHOP beraberinde TART alan grup olarak 2 kolda değerlendirilmiştir. Ortanca 7 yıl olan takip süresinde hastalıksız ve genel sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.6, p:0.5). Beş yıllık tahmini hastalıksız sağkalım sırası ile %61 ve %64, genel sağkalım ise %72 ve %68 bulunmuştur. Çalışmada evre II hastalık ve erkek cinsiyet kötü prognozla ilişkili görülmüştür (66). Rituximab sonrasında erken evre DBBHL'da rutin RT tartışmalıdır.

İleri evre DBBHL'da prognozu ve direk tedaviyi belirlemeye yardımcı olmak için tüm durumlarda bir moleküler risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu MYC, BCL2 ve BCL6 durumunun (immünohistokimya veya floresan in situ hibridizasyon [FISH]) bir değerlendirmesini ve orijin hücrenin değerlendirilmesini kapsamaktadır.

Germinal merkez B hücre benzeri (GMB) DBBHL'lı olgular GEP(gen ekspresyon profili), immünohistokimya algoritmaları veya Lymph2Cx ile MYC ve BCL2 gen yeniden düzenlemeleri olmaksızın tanımlananlardır. Bu hastalar, R-CHOP ile standart tedaviyi takiben nispeten iyi bir prognoza sahiptir. İleri evre GMB DBBHL'sı olan hastaların çoğunda, antrasiklin bazlı kombinasyon kemoterapi rejimi ve rituximab ile tedavi önerilmektedir (67). Özellikle, altı siklus R-CHOP-21 kullanılmaktadır. İlk tam remisyonda rutin rituksimab veya otolog hematopoietik hücre kurtarma ile yüksek doz kemoterapinin rutin kullanımı konusunda herhangi bir veri yoktur (68,69).

Double hit olmayan; Aktive B hücreli (ABH) DBBHL veya GMB olmayan DBBHL'lı olgular, R-CHOP ile tedaviden sonra yüksek relaps oranları ve kötü prognoza sahiptir. İleri evre ABH tip DBBHL'sı olan hastalar için, yeni ajanların (örneğin R-CHOP+lenalidomid; R-CHOP+ibrutinib; R-CHOP+bortezomib) dahil edilmesini değerlendiren bir klinik deneye dahil olunması teşvik edilmektedir. Daha yoğun R-ACVBP (rituximab, doxorubicin, siklofosamid, vindesin, bleomisin ve prednison) rejimi vindesine erişimi olan uygulamalarda kabul edilebilir bir alternatiftir (70-76).

Double hit DBBHL - MYC translokasyonu ve BCL2, BCL6 (veya her ikisi) gen rearanjmanı olan vakalar standart tedavide kötü prognoza sahiptir. Bu hastalar klinik araştırmaya katılmaya teşvik edilmelidir. Çalışma dışı tedavi edilenler için, tam bir remisyona erişmek için altı ila sekiz döngü doz ayarlı EPOCH-R (etoposid, doksorubisin, vinkristin, siklofosamid, prednizon + rituksimab) önerilmektedir (77,78).

Sınırlı ve ileri evre DBBHL için genel tedavi prensipleri çoğu hastalık ve hasta popülasyonu için geçerlidir. Ayrıca, yaşlı yetişkinler ve kalp hastalığı veya insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olan hastalar özel olarak düşünülmelidir.

DBBHL ile birlikte daha büyük yetişkinler için (yaş> 60 yıl) daha düşük dozlar yerine tam doz tedavisi önerilmektedir (Grade 2C). R-CHOP-21'in standart dozlarını tolere edemeyen yaşlı yetişkinler, düşük dozlu bir CHOP rejimi (R-mini-CHOP) için düşünülebilir (79-82).

Rituximab CD20 reseptörünü bloke eder ve DBBHL tedavisinde büyük etki yaratmıştır. GELA ve US Intergroup'un çalışmalarında da Rituximabsız rejimlere göre daha yüksek sağkalım elde edilmiştir.

2.3 Lenfomalarda Görüntüleme Yöntemleri

Lenfomalarda uygun tedavi yönteminin belirlenmesi için öncelikle hastalığın evrelemesinin yapılması gereklidir. Bu amaçla, birçok görüntüleme yönteminden faydalanılmaktadır.

2.3.1 Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri

USG, servikal, aksiler ve inguinal bölgeler gibi yüzeysel alanlar ile abdominal bölgenin değerlendirilmesi ve biyopsi kılavuzluğu amacıyla kullanılır. Tanısal değeri, abdominal görüntüleme sırasındaki gaz, yağlanma ve yapan kişiye bağımlı olmasından dolayı düşüktür (83).

MR, özellikle boyun bölgesinde olmak üzere BT'ye üstün olsa da, göğüs ve batin lenf nodlarında solunum artefaktları olabilmektedir (84). MR, beyin ve iskelet-kas sistemi tutulumunda, yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek görüntüleme yöntemi olması nedeniyle tercih edilir (85).

Yakın dönemde, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) lenfomayı da içeren çeşitli malignitelerin evrelemesi için PET/BT'ye, radyasyonsuz bir alternatif olarak kullanılmaktadır (86). DAG, dokulardaki su dağılımı değişimlerini tanımlayan fonksiyonel bir MR'dır. Hiperselüler tümörler normal dokulara göre daha kısıtlı su difüzyonu gösterir. Bu durum DAG'de yüksek sinyal yoğunluğu olarak gösterilir. DAGMR %97'ye kadar sensitiftir ve FDG tutan lenfomalarda, takip ve tedavi yanıtını değerlendirmede iyi bir alternatiftir (87,88). Tüm vücut DAG'de spesifik ekipmana gerek yoktur, BT'den daha uzun sürede çekim yapılmasına rağmen, PET/BT'den daha kısa çekim süresi ile hastalar tarafından iyi tolere edilir. Tüm vücut DAG MR, kabaca 18F-FDG PET/BT incelemesi ile eşit maliyettedir. Ayrıca MR, daha iyi yumuşak doku çözünürlüğü nedeniyle, intrakraniyal hastalık ve spinal kord tutulumunu belirlemede yararlıdır. Toraksta, göğüs duvarı, vasküler, kardiyak, plevral ve brakiyal plexus tutulumunu belirlemede faydalıdır (89).

Evrelemede, yaygın kullanılan BT, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir (90,91). Ancak, küçük lenf nodlarını saptamada ve ektranodal tutulumu göstermede yetersiz kalabilir. Tedavi sonrası çekilen BT'de malign dokunun fibrotik veya nekrotik dokudan ayrımını yapamaz. BT'nin nodal ya da ektranodal hastalıklardaki sensitivitesi %60-90 arasındadır (92).

BT'nin lenfoma hastalarını değerlendirmedeki kısıtlılıkları; normal boyutlu yapılardaki patolojik değişiklikleri, çevre doku ile iyi kontrast tutmayan lezyonları, kemik iliği gibi ektranodal hastalık bölgelerini ve tedavi sonrası rezidüel kitledeki tümör hücre aktivitesini gösteremeyişidir.

Bu nedenle FDG-PET ile fonksiyonel görüntüleme, tedavi sonrası hastayı yeniden evrelemede radyolojik görüntüleme yöntemlerinden daha sık kullanılmaya başlamıştır (93).

HL'nın evrelendirilmesinde FDG-PET taraması birçok çalışmada değerlendirilmiş, bu çalışmaların hemen hepsinde PET-BT ile hastanın evresinin değiştiği gösterilmiştir. Evrede çoğunlukla artış görülmektedir. Evrelemedeki bu değişikliğin önemi, uygulanacak tedavideki farklılıktan kaynaklanır. Naumann ve arkadaşlarının HL tanılı hastalarda FDG PET'in hastaların tedavi kararları üzerindeki

etkisini araştırmış, 88 HL hastasının 18'inde (%20) FDG PET ile hastalık evresinin değiştiğini, bunun sonucunda 16 hastada (%18) tedavi değişikliğine gidildiğini tespit etmişlerdir. Evrelemedeki bu değişiklik, 9 hastada daha yoğun tedaviyi gerektirirken, 7 hastada tedavinin hafifletilmesine yol açmıştır (94).

Ekstranodal hastalığın saptanmasında PET/BT'nin tek başına BT'ye üstünlüğü gösterilmiştir. Moog ve arkadaşları tarafından 81 hastada PET/BT sonuçları değerlendirilmiş, BT'de saptanmayan 24 ekstranodal bölgede PET/BT ile hastalık tespit edilmiştir (95).

FDG PET dokunun fonksiyonel durumunu gösterdiğinden, tedavi sonrası değişikliklerin tanımlanmasında ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha doğru sonuçlar verir. FDG PET canlı dokuyu nekroz veya fibrozisten ayırır, ancak kemoterapi sonrası mikroskopik rezidüel hastalığı ekarte edemez.

2.3.1.1 PET/ BT

Son 15 yılda kombine PET/BT, agresif lenfomaların görüntülenmesinde önem kazanmıştır. FDG kullanılarak yapılan PET/BT, başlangıçtaki evrelemede ve tedavi sonunda cevap değerlendirmede köşe taşı oluşturmaktadır. Birkaç siklus kemoterapiden sonra çekilen interim PET/BT, riskli tedavi stratejilerinde kullanılmak üzere, klinik çalışmalarda aktif olarak araştırılmaktadır (96).

FDG-PET/BT'nin lenfomalı hastaların yönetiminde rolü ve etkisi lenfoma subtipine göre değişmektedir. Literatürün çoğu HL ve DBBHL üzerine odaklanmış durumdadır ve diğer subtipler için de geliştirilmektedir (97).

Neredeyse tüm lenfoma subtipleri FDG tutar. Bu tutulum indolent lenfomalarda düşük seviyede iken, agresif lenfomalarda yüksek seviyelerdedir (98,99). NHL'lı 97 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, indolent lenfomalılarda SUVmax 2.3-13.0 arasında iken, agresif lenfomalarda 3.2-43.0 arasında bulunmuştur. SUVmax sınırı 10 olarak alındığında, indolent ve agresif NHL %71 sensitivite ve %81 spesifitede ayrılmıştır. Bu durumdaki gibi SUVların indolent ve agresif lenfomaların örtüşmesi

nedeniyle, FDG-PET/BT histolojik değerlendirmenin yerine geçemez fakat biyopsilere öncülük edebilir.

Her ne kadar en yaygın kullanılan görüntüleme olsa da, BT; normal boyutlu, lenfoma varolan lenf nodlarını ve kemik iliği tutulumunu ayırt edemez. FDG-PET evrelemenin doğruluğunu, hastalıklı daha fazla alanı tarayarak artırır. Tek başına Galyum görüntüleme veya BT'ye göre daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir (100-103). FDG-PET'in lenfoma evrelemesindeki rolünü araştırmak için yapılan alışmalar, NHL ve HL ya da sadece HL'lı hastaları içermektedir (100,101,103,104). Genel anlamda, FDG-PET %8-48 oranında klinik evrelemeyi değiştirerek, %3-45 oranında tedavi değişimine yol açmıştır. Bu çalışmalarda evrelemenin yükselmesi düşmesinden daha sıktır. HL'lı 186 hastayı içeren prospektif bir çalışmada (100), 156 hastada (%84), BT ve PET evreleme için uyumlu bulunmuş. Uyumsuz olan 30 hastanın (%16), 27'sinin evrelemesi, FDG-PET'te normal boyutlu lenf nodlarında ve ektranodal alanlarda hastalık saptanması nedeniyle yükselmiştir (104). PET nedeniyle tedavide değişim bu çalışmada %7 oranında saptanmıştır.

FDG-PET/BT ile lenfoma evrelemesini araştıran bu çalışmaların en büyük kısıtlılıkları, karışık hasta toplulukları içermesi, PET/BT bulgularını doğrulayacak biyopsilerin yokluğu ve evreleme değişikliği ile tedavi değişikliği verilerinin korelasyonunun eksikliğidir. Yine de FDG-PET/BT, HL ve DBBHL'lılarda National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarına göre ilk yapılması gereken tetkikler arasındadır (105,106).

PET'in BT ile birlikte kullanılması, lenfoma evrelemesinde, PET veya BT'nin tek başına kullanılmasına göre daha yüksek doğruluk oranına sahiptir (102,104). Oysa ki, PET'in kontrastlı BT (KBT) ile kullanımı halen tartışmalıdır (103,104). 101 hastadan oluşan bir çalışmada, hem düşük doz PET/BT ve PET/KBT'nin lenf nodlarında lenfoma taranmasındaki duyarlılığı benzerdir (%97) ve her ikisi de tek başına PET (%82) ve BT'den (%91) daha iyidir (107). Yakın zamandaki 163 hastadan oluşan bir başka çalışmada, düşük doz PET-BT sonrası çekilen KBT'nin %92 olguda hiçbir klinik etkisinin olmadığı ve %3 olguda belirgin etkisinin olduğu (2 hastada evrelemede yükselme ve 5 hastada derin ven trombozu tanısı) saptanmıştır (108).

2.3.1.1.1 Başlangıç Evrelemesinde Kemik İliği Tutulumunun Saptanması

Kemik iliği tutulumu HL'da %5-15 oranında ve NHL'da %20-40 oranındadır ve 5 yıllık genel sağkalımı olumsuz biçimde etkilemektedir (109-111). Kemik iliği biyopsisi (KİB) ağırlı bir girişimdir ve standart iliyak crestten alınan biyopsiden uzakta fokal tutulum nedeniyle yanlış negatif olabilir ya da örnekler yetersizse sonuçsuz olabilir.

Yapılan birkaç çalışmada FDG PET/BT'nin lenfomada kemik iliği tutulumunu taramada en iyi görüntüleme olduğu gösterilmiştir (98,112-114). FDG PET/BT ve kemik iliği biyopsisi, kemik iliği tutulumunu göstermede yüksek konkordans (%80) oranına sahiptir (112,115,116). Pozitif PET görüntüleme ve negatif KİB olan, uyumsuz olgularda, en sık sebepler, örnekleme hatası ya da reaktif kemik iliğine bağlı diffüz tutulumdur(112,114-116). HL tanılı 106 hastalık bir çalışmada, diffüz kemik iliği tutulumu genel olarak inflamatuarken, diffüz splenik tutulum daha çok lenfoma ile ilişkili bulunmuştur (117). Kemik iliğinde negatif FDG PET ve pozitif biyopsi ise genelde az FDG tutan nodal hastalık (düşük dereceli lenfomalar) ve kemik iliğinin genel olarak düşük tutulumundan kaynaklanır (112,114,118).

FDG PET/BT'nin KİB ile yer değiştirmesi görüşü tartışmalıdır. Yakın zamandaki birkaç çalışmada, KİB'ne göre, daha fazla kemik iliği tutulumlu hastayı taraması ve hastanın evresini daha fazla yükseltmesi nedeniyle HL'da FDG PET/BT'nin, KİB'nden daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (116,119,120). Hatta bazı otörler, HL'lı çalışma yapılan hastalarda KİB'nden kaçınılabileceği sonucuna varmışlardır (121).

DBBHL'lı hastalarda, kemik iliği tutulumunda FDG PET/BT'nin KİB'nden daha iyi tanısıl işlem olduğu, az sayıda çalışmada gösterilmiştir. 133 hastalık tek merkezli retrospektif bir çalışmada, KİB ile karşılaştırıldığında (%24, %80, %81), FDG PET/BT'nin daha yüksek sensitivite (%94), negatif prediktif değer (%98) ve doğruluğa (%98) sahip olduğu görülmüştür (115). Başka bir retrospektif çalışmada, kemik iliği tutulumunda PET BT sensitivitesi %94 iken, KİB'de %40 saptanmıştır. Her ikisi için spesifite %100'dür. Otörler, kemik iliğinde diffüz tutulum olanları, reaktif hematopoezden ayırmak dışında, KİB'nin DBBHL'lıları evrelemede ihmal edilebileceği sonucuna varmışlardır.

2.3.1.1.2 Tedavi Sonu Cevabının Değerlendirilmesi

Anatomik görüntülemelerde HL'da %80 ve NHL'da %40 rezidüel kitleler görülmektedir (122,123). BT'den farklı olarak, FDG PET/BT ile tedavi sonunda rezidü malign tümör fibrozisten ayırt edilebilir (124,125). 15 hastalık bir meta analizde, rezidüel kitlelerde aktif malignite tarama sensitivite ve spesifitesi HL'da %84 ve %90 ve NHL'da %72 ve %100'dür (126). 19 hastalık başka bir meta analizde (18'i PET tabanlı, bir tanesi ise PET-BT tabanlı), tedavi sonunda, HL'da relaps tahmini için, FDG PET'in sensitivite ve spesifitesi %50-100 ve %67-100'dür. Agresif NHL için, %33-77 ve %82-100'dür (127). Genel olarak, tedavi sonunda, rezidüel lenfoma taramak için, FDG PET'in, HL'da yüksek negatif prediktif değeri ve NHL'da yüksek pozitif prediktif değeri vardır (124). Neredeyse tüm çalışmalarda, tedavi sonunda, FDG PET(/BT) ile HL ve NHL'da pozitif görüntülemenin kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(125).

2.3.1.1.3 FDG PET BT Tabanlı Yanıt Kriterleri

PET öncesi dönemde, 1999'da Uluslararası Çalışma Grubu (UÇG)'nun lenfoma yanıt kriterlerinde de ifade edildiği gibi, BT ile, lenf nodu kitlelerinin çapındaki değişiklikler tanımlanıyordu (128). Retrospektif olmasına rağmen, agresif NHL'lı 54 hastalık önemli bir çalışmada, UÇG'nun kriterleri ve tedavi sonu FDG-PET'in birleştirilmesinin, sadece UÇG kriterlerine göre daha doğru yanıt değerlendirilmesini sağladığı gösterildi (129).

Bu bilgidan yola çıkarak, 2007'de UÇG yanıt kriterleri gözden geçirildi ve anatomik tabanlı kriterler, fonksiyonel görüntüleme tabanlı kriterlere dönüştürüldü (130). Primer yanıt değerlendirme, tümörde FDG tutulumunun kalitatif görsel değerlendirilmesine dayandırıldı. Mediastinal kan havuzu, rezidüel kitleler için 2cm'den büyük olması ve zemin aktivitesi rezidüel nodların 2cm'den küçük olması ile karşılaştırıldı. Revize edilen UÇG kılavuzları, Lenfomada Uluslararası Harmonizasyon Projesi Görüntüleme Alt Komisyonu konsensusu ile birleştirilmiştir. Bu şekilde görüntü yorumlanması için daha spesifik kılavuzlar sağlanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: FDG-PET Değerlendirilmesinde Uluslararası Harmonizasyon Projesinin Önerileri

FDG-PET Değerlendirilmesinde Uluslararası Harmonizasyon Projesinin Önerileri (International Harmonization Project in Lymphoma 2007)
• Yerleşiminden bağımsız olarak ≥ 2 cm boyutlu (orta veya büyük boyutlu), mediastinal kan havuzundan düşük veya eşit (orta veya hafif tutulum) ve diffüz FDG tutulumu olan rezidüel kitleler lenfoma açısından negatif düşünülmelidir.
• Aktif lenfomalı hastalarda genellikle mediastinal kan havuzundan artmış olarak orta veya yoğun düzeyde tutulum görülmektedir.
• Nodal alanlarda boyutları 2cm'den küçük olsa bile arka plandan yüksek tutulum varlığı lenfoma lehinedir.
• Akciğer tomografisinde ≥ 1.5 cm boyutunda ve mediastenden fazla tutulum olan görünüm akciğer tutulumu olarak yorumlanmalıdır.
• Karaciğer ve dalakta ≥ 1.5 cm'den büyük boyutlu lezyonlarda bu organlardan daha yüksek veya eşit tutulum görülmesi lenfoma lehine yorumlanmalıdır. Ayrıca 1.5cm'den küçük lezyonlarda takip FDG-PET'te tutulum yüksek oranlarda devam ediyorsa yine lenfoma lehine yorumlanmalıdır.
• Sitokin almayan hastalarda olan diffüz dalak tutulumu lenfoma lehinedir.
• Çoklu odakta birden kemik iliğinde tutulum artışı lenfoma lehinedir. Ancak karaciğerden bile daha yüksek olabilecek diffüz kemik iliği tutulumu genellikle tedavi sonrası kemik iliği hiperplazisine bağlıdır.

2.3.1.1.4 Interim PET BT

Birçok çalışma, interim yani kemoterapiden 2-4 siklus sonra çekilen PET BT'nin prognostik değerini vurgulamaktadır (131-133). Interim PET BT görüntüleme, toplum bazlı ve uzun süredir klinik araştırma ve hasta yönetimi için HL'da kullanılan IPS (Uluslararası Prognostik Skor)'dan daha güçlü bir öngörüye sahiptir (134). Interim PET BT bir anlamda tümörün kemosensitivitesi hakkında bilgi verir. Bu açıdan klinik araştırmalarda çokça kullanılır.

2.3.1.1.5 Interim FDG PET BT Yorumlanması için Deauville ve Lugano PET/BT İlişkili Yanıt Kriterleri

Interim PET-BT için görsel bazlı bazı kalitatif ölçümler kullanılmışsa da bunlar yanlış pozitif taramalar olarak sonuçlanmıştır. Interim PET BT yorumlanması konusunda deneyim arttıkça, pozitif demek için daha yüksek eşik değere ihtiyaç olduğu anlaşıldı. Çünkü tedavi etkilerinden dolayı devam eden inflamasyon mevcuttu.

Bu anlamda Deauville kriterleri 2009'da öne sürülerek, interim tanımlamasında şu sıralar yaygın olarak kullanılmaktadır (135,136). Deauville kriterleri, tümörün tutulumunu mediastinal kan havuzu ya da karaciğer tutulumu ile karşılaştıran 5 puanlık bir ölçümdür (Tablo 9). Deauville kriterlerinde, (pozitif/negatif tarama açısından) sınır puan rezidüel/rekürren hastalık riskine ya da klinik araştırmada sorulan spesifik soruya göre belirlenir. Örneğin, araştırma sorusu potansiyel olarak küratif tedavinin düşük riskli HL'da sonlandırılması ise, interim FDG PET/BT hastalık yokluğu için spesifik olmalı ve sınır puan Deauville skoru 1 ve 2 veya 2 ve 3 arasında olmalıdır.

Interim PET BT'nin prognostik değeri Deauville kriterlerinde HL ve NHL için yakın zamanda gösterilmiştir (137-139). Biggi ve arkadaşları Deauville kriterlerinin uluslararası tanımlama çalışmalarını 260 hastalık Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine ve Dacarbazine alan HL grubunda oluşturmuşlardır. Interim FDG PET/BT %83 hastada negatif (Deauville skoru 1-3) ve %17 pozitif (Deauville skoru 4-5) saptanmıştır. Negatif interim PET BT'si olanlarda 3 yıllık sağkalım %95 ve pozitif interim PET BT olan hastalarda %28 bulunmuştur (137) .

Cheson 2007 kriterleri, en son gözden geçirilmiş kriterlerin yayınlandığı 2014 yılına kadar HL ve NHL'yi değerlendirmek için standart olarak kalmıştır. Bu gözden geçirilmiş kriterlerin evrimi, daha fazla objektiflik ve tekrarlanabilirlik ile tümör FDG-aviditesini tanımlama ihtiyacına dayanmaktadır. Lugano 2014 kılavuzlarının amacı, belirsizliklerin azaltılması ve lenfoma tedavisini değerlendiren klinik çalışmalarda kayıtlı hastalar için daha tutarlı terapötik yanıt değerlendirmeleri elde etmek amacıyla Cheson 2007 kriterlerini gözden geçirmektir.

Tablo 9 : Deauville 5 Puanlık Ölçüm

1. Tutulum yok
2. Tutulum $\leq$ mediastinal kan havuzu
3. Tutulum > mediastinal kan havuzu fakat $\leq$ karaciğer
4. Tutulum orta > karaciğer (orta derecede artmış)
5. Tutulum belirgin > karaciğer (belirgin artmış) ve/veya yeni hastalık alanları
X. Lenfoma ile ilişkili gibi durmayan yeni tutulum alanları

NCCN uyarlaması: Interim PET-BT'de skor 1-5a önceden tutulmuş alanlar ve 5b yeni tutulan alanlar içindir (106).

Tablo 10 : Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterleri PET/BT ilişkili yanıt kriterleri

Yanıt	Tam metabolik yanıt
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	5ND+ de rezidüel kitle ile birlikte veya değil skor 1, 2 veya 3* Bu göstermektedir ki Waldayer halkasında veya ektranodal bölgenin yüksek fizyolojik tutulumu; dalak veya kemik iliğinin aktivasyonu (örneğin; kemoterapi etkisi veya G-CSF kullanımı) normal mediasten ve/veya karaciğer tutulumundan (uptake) daha fazla olabilir. Doku yüksek fizyolojik tutulum (uptake) gösterse dahi başlangıç tutulu alandaki tutulum (uptake) çevre normal dokudan fazla değilse tam metabolik yanıtta bahsedilir.
Yeni lezyon	Yok.
Kemik iliği	Kemik iliğinde FDG tutulu hastalık üzerine kanıt yok.
	Kısmi metabolik cevap
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	Başlangıca göre azalmış skor 4 veya 5+ tutulum (uptake) ve herhangi boyutta arta kalan kitle. Ara değerlendirmede bu bulgular hastalık yanıtını gösterir Tedavi sonu

	değerlendirmede bu bulgular arta kalan hastalığı gösterir.
Yeni lezyon	Yok
Kemik iliği	Başlangıç değerlendirmeye göre azalmış fakat normal kemik iliğine göre artmış arta kalan tutulum (uptake) (kemoterapiye bağlı reaktif diffüz tutulum). Eğer kemik iliğinde lenf düğümünde yanıt rağmen devam eden fokal tutulum varsa MR, biyopsi veya tekrar tarama ile değerlendirilmelidir.
	Metabolik yanıt yok
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	Ara veya tedavi sonu değerlendirmede başlangıca göre anlamlı değişim olmayan skor 4 veya 5 FDG tutulum (uptake).
Yeni lezyon	Yok.
Kemik iliği	Başlangıca göre değişiklik yok.
	Progresif metabolik hastalık
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	Başlangıca göre artmış skor 4 veya 5 tutulum (uptake) ve/veya ara veya tedavi sonu değerlendirmede yeni FDG tutulumu alan.
Yeni lezyon	Başka etyolojilerden ziyade lenfoma ile ilgili yeni FDG tutulu odak (Ör; infeksiyon, inflamasyon). Yeni lezyonun etyolojisi kesin değilse biyopsi veya aralıklı tarama ile değerlendirilmelidir
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan FDG tutulumlu odak

*Özellikle ara değerlendirmeyse 3 skoru standart tedavide pek çok hasta için iyi prognoz işaretidir. PET içeren ve tedavi azaltımını değerlendiren çalışmalarda

skor 3 yetersiz yanıt olarak kabul edilebilmektedir (yetersiz tedaviden kaçınmak için).

2.3.1.1.6 BT Yorumlanması için Lugano ve Recist 1.1 BT ilişkili Yanıt Kriterleri

Tablo 11 : Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterleri BT ilişkili yanıt kriterleri

Yanıt	Tam radyolojik yanıt (Aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	Hedef lenf düğümleri/lenf düğümü kitleleri LDİ'de $\geq 1,5$ cm altına küçülmelidir. Lenf düğümü dışı alanda hastalık olmamalıdır.
Ölçülmemiş lezyonlar	Yok
Organ büyümesi	Normale küçülmüş
Yeni lezyon	Yok
Kemik iliği	Morfoloji ile normal, karar verilemez ise IHK negatif olmalıdır
	Kısmi yanıt (aşağıdakilerin hepsi)
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	Altı ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı bölgenin SPD'de $\geq 50\%$ küçülmesi Lezyon BT'de ölçmek için çok küçükse 5x5 mm olarak kabul edin. Ortadan kaybolduysa 0x0 mm 5x5 mm'den büyük fakat normalden küçük lenf düğümleri için hesaplama için güncel boyutlarını kullanın.
Ölçülmemiş lezyonlar	Yok/normal, küçülmüş fakat büyüme yok
Organ büyümesi	Dalak normalden büyük fakat %50'den fazla küçülmüş
Yeni lezyon	Yok
Kemik iliği	Uygulanamaz
	Stabil hastalık

Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	6 ana ölçülebilir lenf düğümü ve lenf düğümü dışı alanda başlangıca göre <50 küçülme, progresif hastalık kriterlerinin oluşmaması
Ölçülmemiş lezyonlar	Progresif artışın olmaması
Organ büyümesi	Progresif artışın olmaması
Yeni lezyon	Yok
Kemik iliği	Uygulanamaz
	Progrese Hastalık
Lenf düğümleri ve lenf düğümü dışı tutulumlar	Tek lenf düğümü/lezyon aşağıdakilerle anormal olmalı: LDi>1,5 cm ve PPD≥%50 artma ve LDi veya SDi'de artış ≤2 cm lezyonlar için 0,5 cm, >2 cm lezyonlar için 1 cm Dalak büyüklüğü durumunda dalak boyutu başlangıçtaki artışına göre >%50 artmalı (ör; 15 cm'lik dalak >16 cm'e büyümeli). Eğer daha önce dalak büyüklüğü yoksa başlangıca göre en az 2 cm büyümeli Yeni veya devam eden dalak büyüklüğü, Yeni veya önceki ölçülmemiş lezyona göre açık büyüme.
Ölçülmemiş lezyonlar	Daha önce kaybolan lezyonun tekrar oluşması.
Yeni lezyon	Yeni gelişen >1,5 cm lenf düğümü Yeni gelişen >1cm lenf düğümü dışı lezyon; eğer <1 cm ise varlığı kesin lenfomaya bağlı olmalıdır.
Kemik iliği	Yeni veya tekrarlayan tutulum

Tablo 12 : RECIST 1.1 yanıt kriterleri BT ilişkili yanıt

Tam Yanıt	Tüm hedef lezyonların kaybolması, patolojik lenf nodlarının kısa ekseninin <10 mm olması
Kısmi Yanıt	Hedef lezyonların çapları toplamının en az %30 azalması
Progresif Hastalık	Hedef lezyonların çapları toplamının %20 ve daha fazla artması, 1 veya daha fazla yeni lezyonun ortaya çıkması
Stabil Hastalık	Ne kısmi yanıt kadar azalma, ne de progresif hastalık kadar artış göstermesi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda HL ve DBBHL tanısı almış ve takip edilen 157 hasta alındı. Çalışmamız, 03.05.2018 tarih ve 2018/11-19 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylandı.

Hastalar, retrospektif olarak hastanemiz sisteminden incelendi. Çalışmaya alınma kriterleri; 18 yaşından büyük olmak ve tedavilerini hastanemizde almış olup takibi yapılmış olan hastaların; tedavi öncesi, interim (2-4 kür sonrası) ve tedavi sonu görüntülerine ulaşılabilmesi idi.

Hastaların tanısı ve alt tanısı WHO'ya göre kaydedildi. Tanı evresi Ann Arbor evreleme sistemine göre yapıldı.

Hodgkin lenfoma tanılı hastalar evreleme ile birlikte yaş, sedimentasyon, B semptomlarının varlığı, kitlesel hastalık, tutulu alan sayısı gibi değişkenlere göre 3 risk grubuna ayrıldı:

1) Erken evre iyi risk (evre 1-2, herhangi bir olumsuzluk faktörü yok),

2) Erken evre kötü risk (evre 1-2, olumsuzluk faktörlerinden herhangi birine sahip hastalık),

3) İleri evre (evre 3-4 hastalık),

İleri evre hastalık da kendi içinde IPS-7 kriterleri göz önünde tutularak $IPS \leq 3$ ve $IPS > 3$ olacak şekilde 2 gruba ayrıldı.ve

DBBHL tanılı hastalar, Ann Arbor evreleme sistemine göre dört gruba ayrıldı ve IPI'ye göre düşük risk (IPI 0-1), orta risk (IPI 2-3) ve yüksek risk (IPI 4-5) olacak şekilde tekrar gruplandırıldı.

Hastalığın tanı tarihi, hastanın yaşı, cinsiyeti, son görülme tarihi, ay olarak progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri, interim değerlendirmede kullanılan görüntüleme metodu, aldığı tedavi rejimi, interim değerlendirme tedavi yanıtı, interim değerlendirmeye göre tedavi rejim değişikliği yapıp-yapılmadığı, tedavi

sonundaki yanıt durumu, RT alıp-almadığı, prognozu (remisyon/refrakter /erken-remisyon sonrası<12ay- ve geç –tedavi sonrası>12ay-relaps) not edildi. Genel sağkalım süresi hastanın ölüm tarihinden ya da yaşıyor ise 01/06/2018 den son tedavi tarihinin çıkarılması ile elde edildi. Progresyonsuz sağkalım süresi ise hastalığın progrese olduğu tarihten son tedavi tarihinin çıkartılması, remisyonunda olan hastalar için ise 01.06.2018 tarihinden son tedavi tarihinin çıkartılması ile elde edildi. Hastanın son durumu sağ ve exitus olarak ayrıldı. Ex olma sebebi primer hastalık ve primer hastalık dışı olacak şekilde ikiye ayrıldı.

Başlangıç, interim ve tedavi sonu değerlendirmeleri PET/BT ile yapılmış olan 104 ve PET/BT+Kontrastlı BT ile yapılmış 17 hastanın tedavi öncesi ve interim PET/BT leri; bir nükleer tıp asistanı ve bir nükleer tıp profesörü tarafından kör olarak değerlendirildi. Kantitatif değerlendirmelerde SUVmax değerleri kullanılıp, SUVmax değeri için ilgi alanı (ROI) tekniğine göre ölçülerek standart formüllere göre hesaplandı. Tedaviye yanıt değerlendirmeleri ise Deauville kriterlerine göre yapıldı. Deauville skoru cut off değeri ≤ 3 alındı ve hastalar interim PET pozitif ve negatif hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların elde edilen interim PET/BT deauville skorları ile tedavi öncesi görüntülemeleri göz önünde tutularak; PET/BT ilişkili Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterlerine göre CR, PR, stabil hastalık ve progrese hastalık olacak şekilde dört gruba ayrıldı.

Başlangıç, interim ve tedavi sonu değerlendirmeleri kontrastlı BT ile yapılmış olan 36 ve PET/BT+Kontrastlı BT ile yapılmış 17 hastanın ilk ve interim BT leri bir radyoloji asistanı ve radyoloji profesörü tarafından kör olarak değerlendirildi. Her hasta için ikisi dalak ve karaciğer olmak üzere toplamda beş hedef lezyon seçildi. Lezyonların iki boyutlu ölçümleri tedavi öncesi ve interim BT de yapıldı. Yapılan ölçümler birinci olarak RECİST 1.1 BT ilişkili yanıt değerlendirme kriterlerine göre değerlendirildi. Değerlendirmede BT ilişkili Lugano gözden geçirilmiş yanıt kriterleri de kullanılarak, ikinci bir metod ile; yapılan ölçümlerin uzun eksenleri baz alınarak yanıt durumu hesaplandı. İki farklı grup anatomik yanıt durumuna göre CR, PR, stabil hastalık ve progrese hastalık olacak şekilde dört gruba ayrıldı.

Hastaların tedavi sonu yanıtları, görüntüleme raporlarına ve anamnez bilgilerine ulaşılarak elde edildi. Tedavi sonu yanıtı da CR, PR, stabil hastalık ve progrese hastalık olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

Tüm bu veriler öncelikle genel olarak, daha sonra HL ve DBBHL olacak şekilde ve ardından kendi risk gruplarına inilerek ayrı ayrı ara değerlendirme, prognoz yanıtı açısından değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 22.0 for Windows software programı yardımıyla yapıldı. Bütün çalışma değişkenleri için tanımlayıcı istatistikler oluşturuldu (sürekli değişkenler için ortanca ve değer aralığı; kategorik değişkenle için rölatif frekans). Sağ kalım eğrileri Kaplan-meier yöntemi ile çizilerek log-rank testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kullanıldı. Benzer sonuçlar veren farklı değerlendirme metodları arasındaki uyuma kappa analizi ile bakıldı. κ (kappa) değerinin 0.75 ve üzeri olması mükemmel, 0.40-0.75 arası orta-iyi, buna karşılık 0.40'ın altında bulunması zayıf uyum olarak değerlendirilmiştir (140).

4.BULGULAR

Araştırmaya 01.06.2018 tarihinden önce Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen; tedavi öncesi, interim ve tedavi sonu görüntülemelerine ulaşılabilen 157 hasta dahil edildi.

Tablo 13 :Genel hasta özellikleri

Genel Hasta Özellikleri					
Yaş					
Ortalama	54,13				
Ortanca	54,32				
Açıklık	20-87				
Cinsiyet Kadın/Erkek	74/83				
Taniya göre hasta sayısı dağılımı DBBHL/HL	90/67				
Görüntüleme Metodu					
PET/BT	104				
Kontrastlı BT	36				
PET/BT+Kontrastlı BT	17				
İnterim PET pozitif/PET negatif hasta sayıları	32(%26,4) / 89(%73,6)				
Kullanılan İnterim Değerlendirme Metodu ve Yanıt Dağılımı	Toplam	CR	PR	Stabil	Progrese
Lugano Pet/BT ilişkili yanıt kriterleri	121	88	23	1	8
Lugano BT ilişkili yanıt kriterleri	53	27	20	3	4
Recist 1.1 BT ilişkili yanıt değerlendirme kriterleri	53	29	18	6	1
Tedavi Sonu Yanıt Değerlendirme	157	132	9	2	14

RT alan hastaların yanıtı göre dağılımı	57	53	3	0	1
Progresyonsuz Sağkalım					
Ortalama	47,95 ay				
Ortanca	44 ay				
Açıklık	4-99 ay				
Takip Süresi					
Ortalama	47,61 ay				
Ortanca	42 ay				
Açıklık	1-99 ay				
Birinci sıra tedavi sonrası prognoz					
Remisyon	120 (%76,4)				
Refrakter	21 (%13,4)				
Erken relaps	9 (%5,7)				
Geç relaps	7 (%4,5)				
Kurtarma Rejimi Uygulanan Hasta Sayısı	36(%22,9)				
Sağkalım					
Sağ	134				
Ex	23				
Ölüm Nedeni					
Primer Hastalık İlişkili	19				
Primer Hastalık Dışı	4				

Hastaların sağ kalım süreleri tanıya bağlı olarak değerlendirildi (Şekil 1). HL da 5 yıllık sağ kalım oranı %90 olarak görüldü. 99 aylık izlem süresi boyunca da sağkalım

%90 a eşitti. DBBHL da 5 yıllık ve 99 aylık izlem süresi boyunca sağkalım birbirine eşitti ve %83,7 idi. Sağkalımlar arasında HL lehine anlamlı farklılık saptandı ($p=0,028$).

İnterim PET/BT pozitif ve PET/BT negatif hasta grupları ile prognoz ilişkisi arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). 89 PET/BT negatif hastanın 76(%62,8)'sı ilk sıra tedavi sonrası remisyonda, 5(%4,1) hasta refrakter olarak izlendi. 5(%4,1) hastada erken relaps ve 3 (%2,5) hastada geç relaps saptandı. PET/BT pozitif 32 hastanın tedavi sonu dağılımı 15(%12,4) hasta remisyonda, 13(%10,7) hasta refrakter idi. 3 (%2,5) hastada erken relaps, 1(%0,8) hastada geç relaps saptandı.

RT alıp/almamak ve prognoz grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,046$). Remisyonda olan 120 hastanın 49u RT almış, 71'i almamıştı. Refrakter seyreden hastaların 2si RT almış 19u almamıştı. Erken relaps 4 hasta RT almış, 5 hasta RT almamıştı. Geç relaps hastalardan da 2si RT alırken 5i RT almamıştı. RT ile sağkalım arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,116$).

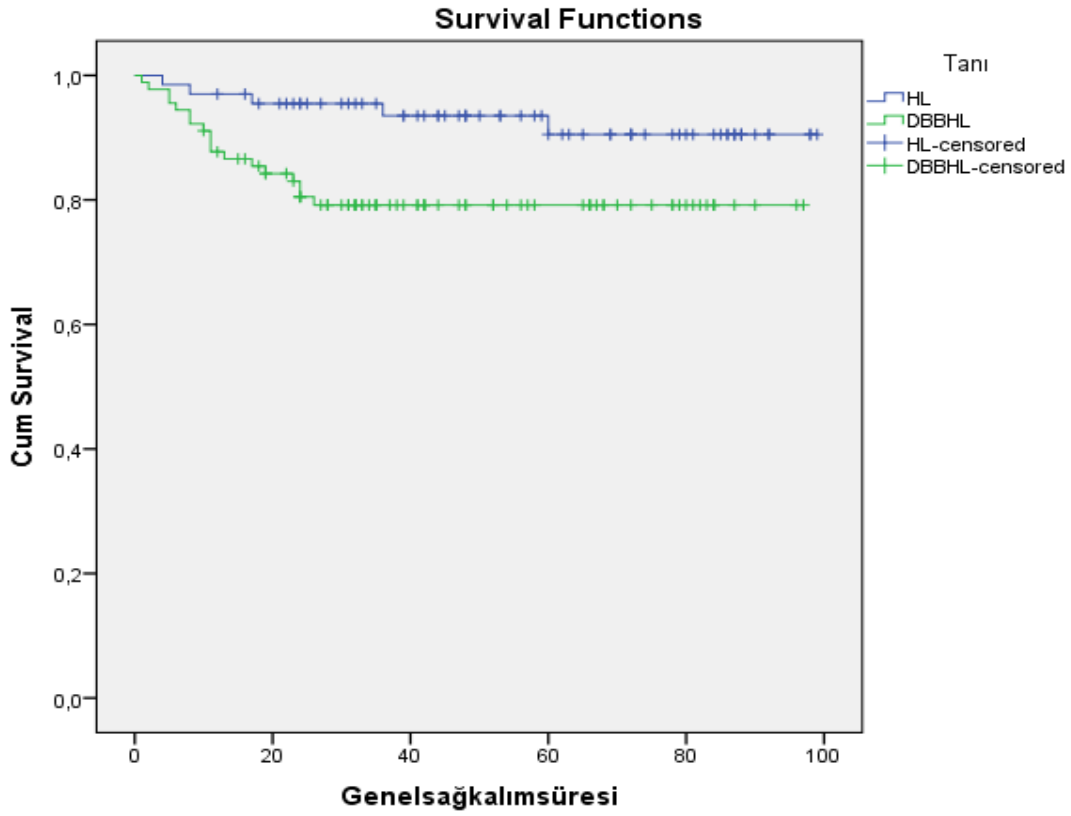
DBBHL grubunda interim PET/BT ve kontrastlı BT ile değerlendirilen 8 hastanın 2 sinde BT yanıtının; PET pozitifliğine rağmen negatif olduğu görüldü. HL grubunda PET/BT ve kontrastlı BT si olan 9 kişilik grupta ise 3 hastanın BT yanıtında pozitifliğe karşın PET/BT yanıtının negatif olduğu görüldü. Tüm 157 hastanın; interim Lugano PET/BT ilişkili yanıt, Lugano BT ilişkili yanıt, Recist 1.1 BT ilişkili yanıt dağılımları tedavi sonu yanıt ile uyumluluk açısından kappa analizi ile değerlendirildi. Interim PET/BT ve BT ilişkili görüntülemeler arasında zayıf seviyede uyum saptandı (Lugano BT ilişkili yanıt ile $\kappa=0,073$; Recist 1.1 BT ilişkili yanıt ile $\kappa=0,023$). Lugano ve Recist 1.1 BT ilişkili yanıt grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise mükemmel uyum saptandı ($\kappa=0,78$). İnterim Lugano PET/BT ilişkili yanıt ve tedavi sonu yanıt arasında orta-iyi seviyede ilişki saptandı ($\kappa=0,434$). Tedavi sonu yanıtı, Lugano ve Recist 1.1 BT ilişkili yanıt grupları arasında ise zayıf uyum saptandı (Sırası ile $\kappa=0,047$, $\kappa=0,071$).

İnterim PET/BT cut-off deauville skoru ≤ 3 olarak alınıp interim PET/BT ile tedavi sonu yanıt arasındaki PPD, NPD HL ve DBBHL için ayrı ayrı hesaplandığında tablo 14'te yer alan değerler elde edildi.

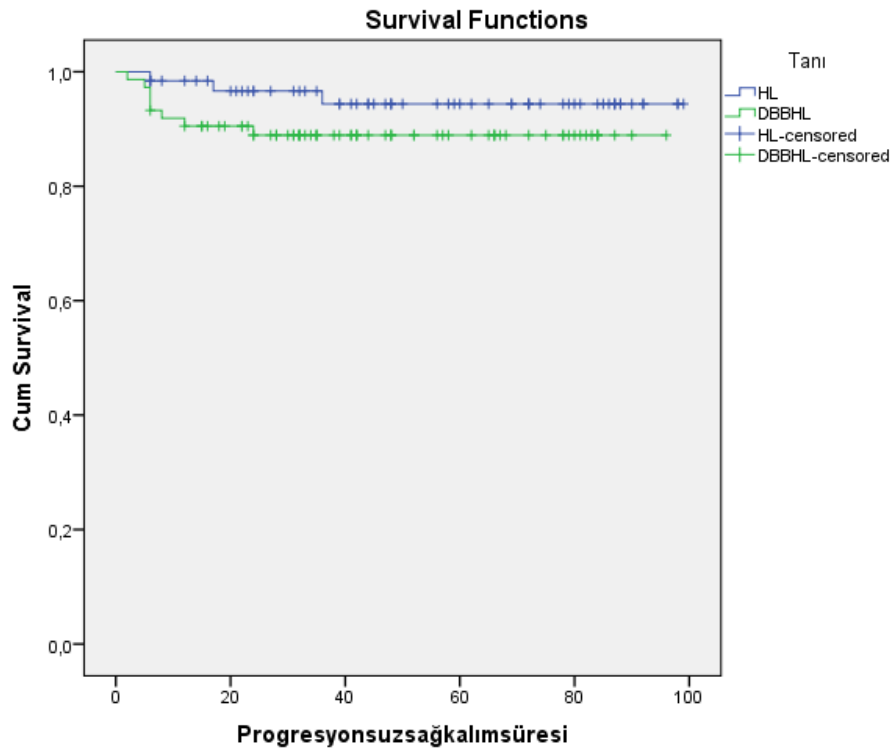
Tablo 14 :İnterim PET/BT PPD, NPD ve sağkalım

	Hasta sayısı	Evre	PPD	NPD	7 yıllık progresyonsuz sağkalım PET+	7 yıllık progresyonsuz sağkalım PET-
HL	55	I-IV	%36	%95,4	%54	%83
DBBHL	66	I-IV	%61,9	%93,18	%20	%79

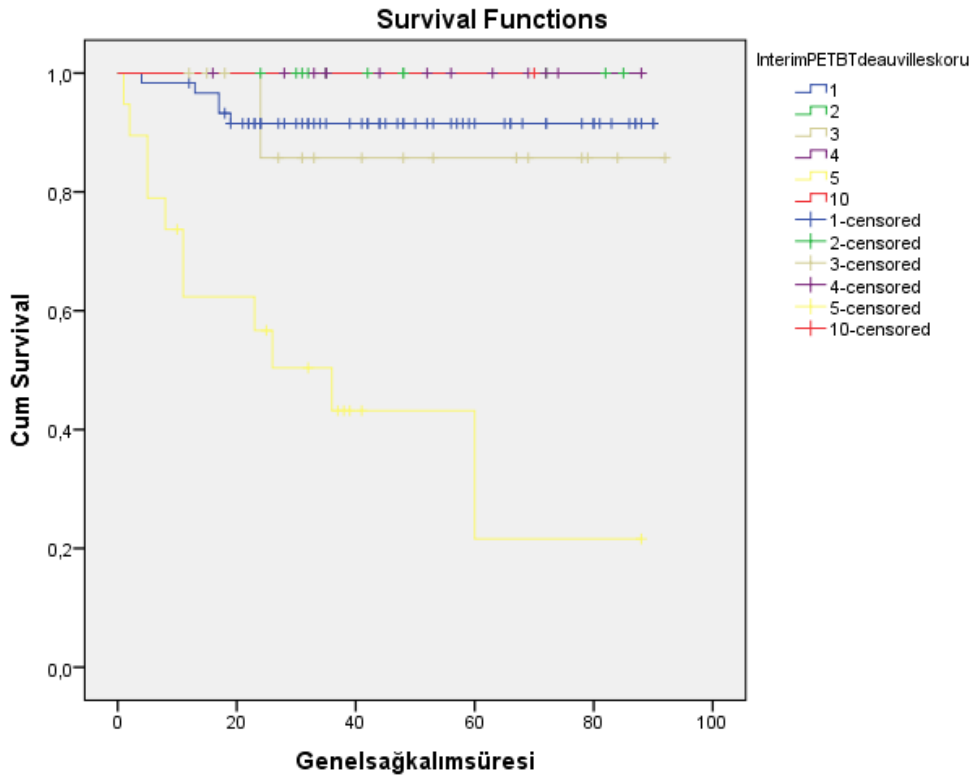
PPD:Pozitif Prediktif Değer, NPD:Negatif Prediktif Değer



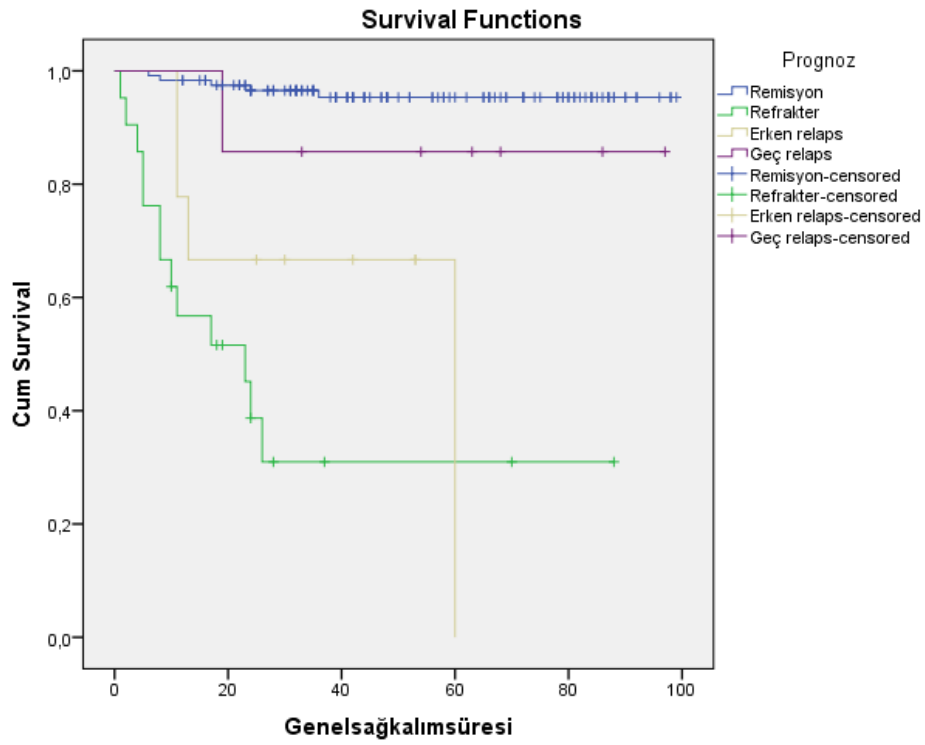
Şekil-1 Tanılara göre genel sağkalım süresi



Şekil-2: Tanılara göre progresyonsuz sağkalım süreleri



Şekil-3: İnterim PET 5PDS-genel sağkalım süresi



Şekil-4: Prognoz-genel sağkalım süresi ilişkisi

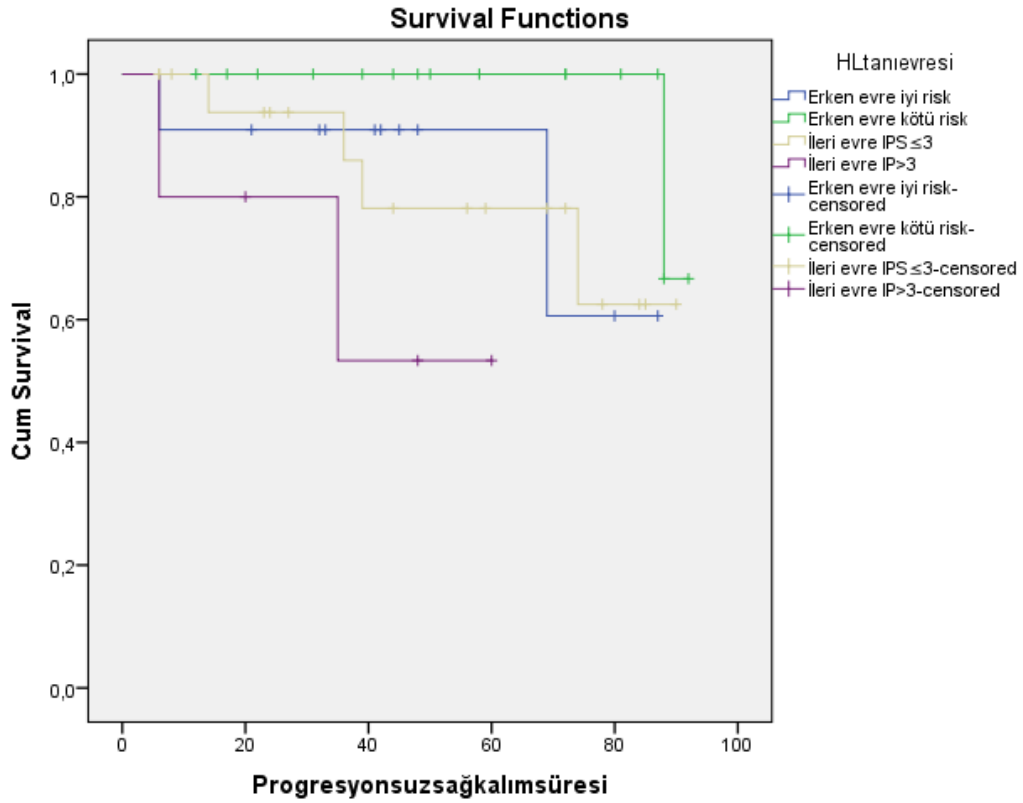
Tablo 15 :HL hasta özellikleri

HL Hasta Özellikleri		
Tanı Yaşı	Ortalama	39,79
	Ortanca	34,02
	Std. Sapma	± 16,98
	Açıklık	16-76
Cinsiyet		
Kadın/Erkek	33 Hasta (%49,3)/34 Hasta (%50,7)	
Tanı		
NSHL	31 Hasta	(%46,3)
MCHL	10 Hasta	(%14,9)
LZHL	5 Hasta	(%7,5)

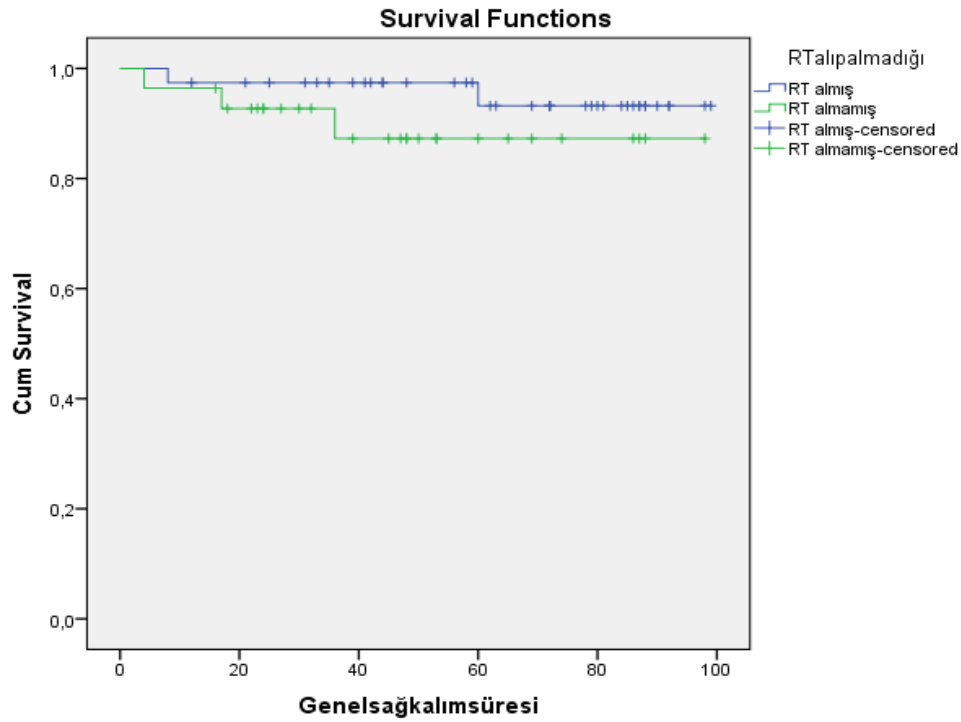
LFHL	-
Klasik HL	5 Hasta (%7,5)
Nodüler LPHL	16 Hasta (%23,9)
Tanı Evresi ve Risk Grubu	
Erken Evre İyi Risk Grubu	11 Hasta (%16,4)
Erken Evre Kötü Risk Grubu	21 Hasta (%21,4)
İleri Evre IPS≤3	29 Hasta (%43,3)
İleri Evre IPS>3	6 Hasta (%9)
İnterim Pet/BT Deauville Skoru	
1	31 (%46,3)
2	4 (%6)
3	9 (%13,4)
4	5 (%7,5)
5	6 (%9)
İnterim PET/BT Iugano yanıtı	
CR	44 (%80)
PR	8 (%14,5)
Stabil Hastalık	-
Progrese Has.	3 (%5,5)
İnterim BT Iugano yanıtı	
CR	8 (%38,1)
PR	11 (%52,4)
Stabil Hastalık	1 (%4,8)
Progrese Has.	1 (%4,8)
İnterim BT Recist 1.1 yanıtı	

CR	8	(%38,1)							
PR	11	(%52,4)							
Stabil Hastalık	-								
Progrese Has.	2	(%9,5)							
Tedavi Sonu Yanıt									
CR	61	(%91)							
PR	3	(%4,5)							
Stabil Hastalık	1	(%1,5)							
Progrese Has.	2	(%3)							
Prognoz	Remisyon	Refrakter			Erken Relaps		Geç Relaps		
Erken evre iyi risk	10 (%14,9)	0			1 (%1,5)		0		
Erken evre kötü risk	20 (%29,9)	1 (%1,5)			0		0		
İleri evre IPS≤3	22 (%32,8)	3 (%4,5)			3 (%4,5)		1 (%1,5)		
İleri evre IPS>3	4 (%6)	0			1 (%1,5)		1 (%1,5)		
RT Alan Hasta Sayısı	39 Hasta (%58,2)								
Kurtarma Tedavisi Uygulanan Hasta Sayısı	11 Hasta (%16,4)								
Aldığı Tedavi ve Kür Sayısı	2 kür ABVD	3 kür ABVD	4 kür ABVD	6 kür ABVD	4 kür R-ABVD	4 kür COPP	6 kür COPP	2 kür ABVD+6 kür COPP	
Erken evre iyi risk	1 (%1,5)	2 (%3)	7 (%10,4)	1 (%1,5)	-	-	-	-	

Erken evre kötü risk	-	2 (%3)	12(%17,9)	5 (%7,5)	-	1(%1,5)	1 (%1,5)	-
İleri evre IPS≤3	-	-	5 (%7,5)	22(%32,8)	-	-	-	1(%1,5)
İleri evre IPS>3	-	-	-	6 (%9)	1(%1,5)	-	-	-
Sağkalım								
Sağ	62 Hasta (%92,5)							
Ex	5 Hasta (3ü primer hastalık ilişkili/ 2si primer hastalıktan bağımsız nedenlerle) (%7,5)							



Şekil-5: HL risk evresi-progresyonsuz sağkalım süresi



Şekil-6: RT-sağkalım ilişkisi

Tüm risk gruplarına göre ayrı ayrı İnterim PET/BT PPD ve NPD'leri hesaplandığında erken evre iyi risk grubunda olan 11 hasta için görüntülemenin NPD'i %100 olarak hesaplandı. PPD ise grubun tümünün yanıtının CR olması nedeni ile hesaplanamadı. İnterim değerlendirmede PET + olan iki hastanın tedavi sonunda CR olduğu görüldü, bu hastalardan interim değerlendirmede deauville skoru 5 olan ve progrese hastalık lehine yorumlanan hastanın remisyonunun beşinci ayında nüks ettiği ve kurtarma tedavisi aldığı saptandı.

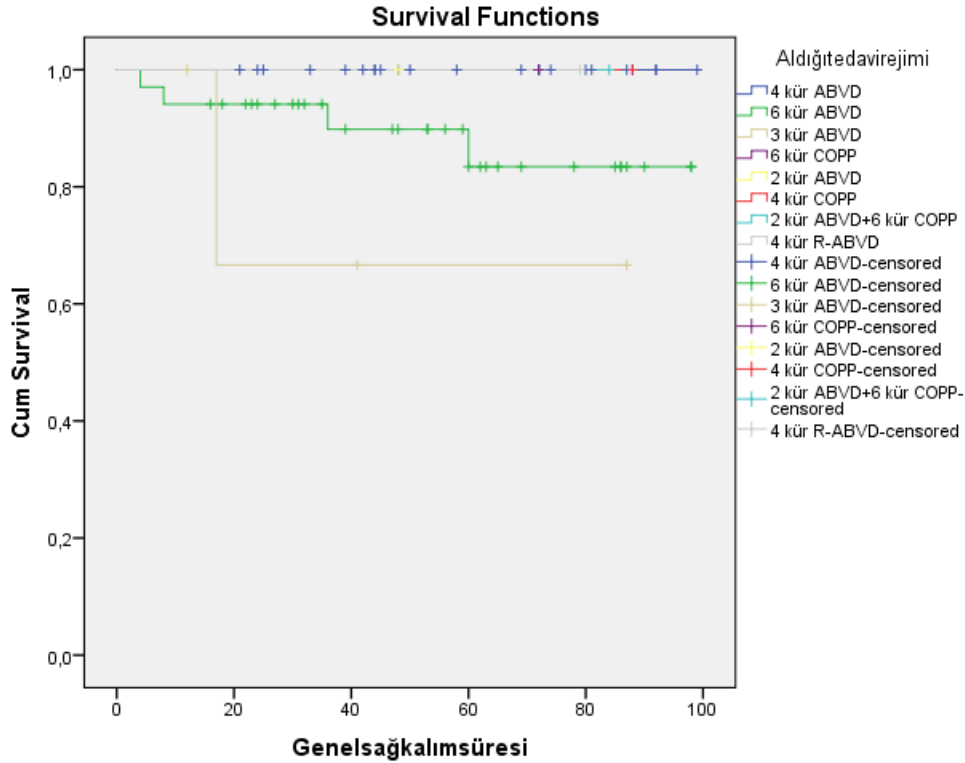
Erken evre kötü risk grubunda olan 21 hastanın interim PET/BT PPD ve NPD değerleri sırası ile %50 ve %100 olarak hesaplandı. 99 ay boyunca tüm bu grupta 1 hastanın ex olduğu ve nedeninin primer hastalık dışı olduğu saptandı. 21 hastanın 14 ünün RT aldığı görüldü, sağkalım ile RT alıp almamak arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,147$)

İleri evre $IPS \leq 3$ olan hasta grubunda interim PET/BT PPD ve NPD değerleri sırası ile %40 ve %88 olarak hesaplandı. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım hem PET+ hem de PET – grupta %100 idi. RT alıp almaması ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,672$).

İleri evre IPS>3 olan hasta grubunda toplam 6 hasta mevcuttu. İnterim PET/BT PPDi %50 NPDi %100 olarak hesaplandı. İnterim PET – grubun 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımı %100 iken PET+ grubun %50 idi. Bu grupta RT almış olmak ve sağkalım arasında (P=0,273) anlamlı fark saptanmadı.

Tüm HL grubundaki 67 hastanın interim lugano PET/BT ilişkili yanıtı ve RECİST 1.1 BT ilişkili yanıt/ lugano BT ilişkili yanıt grupları arasındaki uyuma kappa analizi ile bakıldı. Gruplar arası zayıf uyum olduğu görüldü (sırası ile RECİST 1.1 grubu ile $\kappa=-0,167$; Lugano BT ilişkili yanıt grubu ile $\kappa=-0,189$). Tedavi sonu yanıt ile interim PET/BT Lugano ilişkili yanıt grubu ve RECİST 1.1 BT ilişkili grup/Lugano BT ilişkili gruplar karşılaştırıldığında PET/ BT grubunun tedavi sonu yanıtla uyumu daha yüksek idi (sırası ile interim PET/BT Lugano ilişkili yanıt grubu $\kappa=-0,213$; interim RECİST 1.1 BT ilişkili yanıt grubu $\kappa=0,028$; interim Lugano BT ilişkili yanıt grubu $\kappa=0,028$).

HL grubunda PET/BT ve kontrastlı BT si olan 9 kişilik grupta ise 3 hastanın BT yanıtında pozitifliğe karşın PET/BT yanıtının negatif olduğu görüldü.



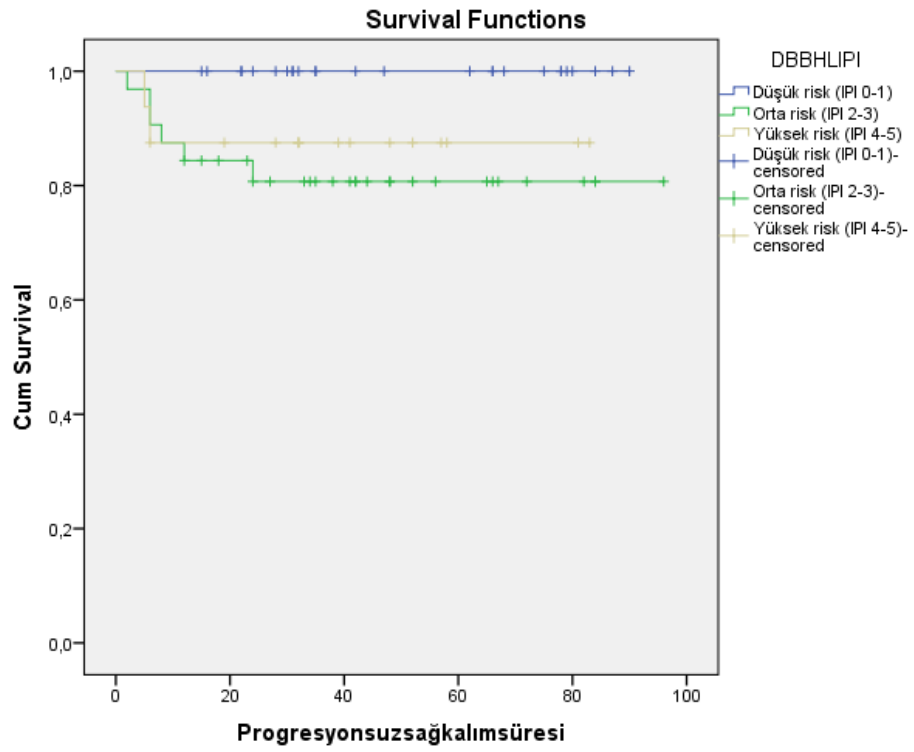
Şekil-7: Tedavi rejimi genel sağkalım küresi

Tablo 16 : DBBHL hasta özellikleri

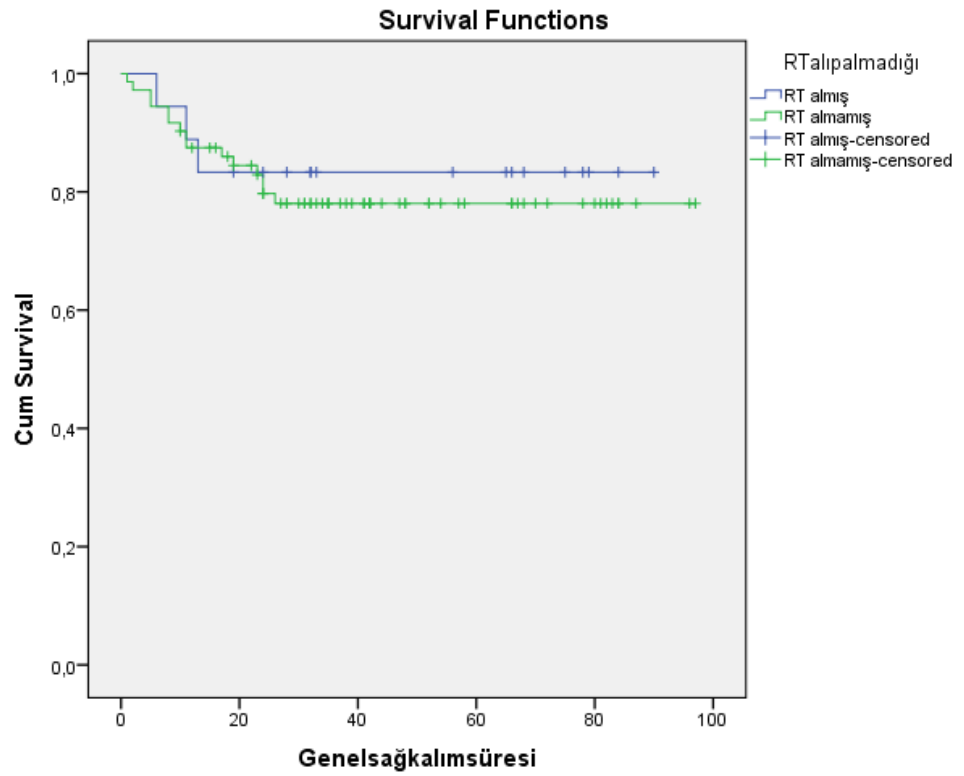
DBBHL Hasta Özellikleri	
Cinsiyet	
Kadın/Erkek	41 Hasta (%45,6)/49 Hasta (%54,4)
Tanı Yaşı	Ortalama 52,84 Ortanca 55,97 Std. Sapma $\pm 17,55$ Açıklık 18-82
Tanı Evresi	
I	7 Hasta (%7,8)
II	16 Hasta (%17,8)
III	16 Hasta (%17,8)
IV	51 Hasta (%56,7)
DBBHL IPI SKORU	
Düşük Risk (IPI 0-1)	27 Hasta (%30)
Orta Risk (IPI 2-3)	38 Hasta (%42,2)
Yüksek Risk (IPI 4-5)	25 Hasta (%27,8)
İnterim Pet/BT Deauville Skoru	
1	29 (%43,9)
2	7 (%10,6)
3	8 (%12,1)
4	8 (%12,1)
5	13 (%19,7)
X	1 (%1,5)

İnterim PET/BT Iugano yanıtı						
CR		44	(%67,7)			
PR		15	(%23,1)			
Stabil Hastalık		1	(%1,5)			
Progrese Hastalık		5	(%7,7)			
İnterim BT Iugano yanıtı						
CR		19	(%57,6)			
PR		9	(%27,3)			
Stabil Hastalık		2	(%6,1)			
Progrese Hastalık		3	(%9,1)			
İnterim BT Recist 1.1 yanıtı						
CR		21	(%63,6)			
PR		7	(%21,2)			
Stabil Hastalık		4	(%12,1)			
Progrese Hastalık		1	(%3)			
Tedavi Sonu Yanıt						
CR		71	(%78,9)			
PR		6	(%6,7)			
Stabil Hastalık		1	(%1,1)			
Progrese Hastalık		12	(%13,3)			
Aldığı Tedavi ve Küür Sayısı	4 kür R-CHOP	6 kür R-CHOP	8 kür R-CHOP	6 kür R-CHOP+2 kür R	6 kür DA-EPOCH-R	6 kür R-CVP
Düşük Risk (IPI 0-1)	4 (%4,4)	10 (%11,1)	4 (%4,4)	13 (%14,4)	-	-

Orta Risk (IPI 2-3)	4 (%4,4)	12 (%12,2)	4 (%4,4)	17 (%18,9)	2 (%2,2)	-
Yüksek Risk (IPI 4-5)	1 (%1,1)	6 (%6,7)	2 (%2,2)	14 (%15,6)	-	2 (%2,2)
RT Alan Hasta Sayısı			18 Hasta (%20)			
Prognoz	Remisyon	Refrakter	Erken Relaps	Geç Relaps		
Düşük risk (IPI 0-1)	23 (%25,6)	1 (%1,1)	-	3(%3,3)		
Orta risk (IPI 2-3)	29 (%32,2)	6 (%6,7)	2 (%2,2)	1(%1,1)		
Yüksek risk (IPI 4-5)	11 (%12,2)	10 (%11,1)	3 (%3,3)	1(%1,1)		
Kurtarma Tedavisi Uygulanan Hasta Sayısı			25 Hasta (%27,8)			
Sağkalım						
Sağ			72 Hasta (%80)			
Ex			18 Hasta (16ü primer hastalık ilişkili/ 2si primer hastalıktan bağımsız nedenlerle) (%20)			



Şekil-8:DBBHLIPI-progresyonsuz sağkalım süresi



Şekil-9: RT-Genelsağkalım süresi

DBBHL tanısı ile çalışmaya dahil edilen 90 hasta mevcuttu. İnterim PET/BT deauville skoru ile sağkalım arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,01$). Yine interim PET/BT deauville skoru ile hastanın kurtarma tedavisi alıp-almadığı arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,03$). RT alıp-almamak ile sağkalım ve kurtarma rejimi alıp-almamak arasında anlamlı fark saptanmadı (sırası ile $p=0,693$, $p=0,239$).

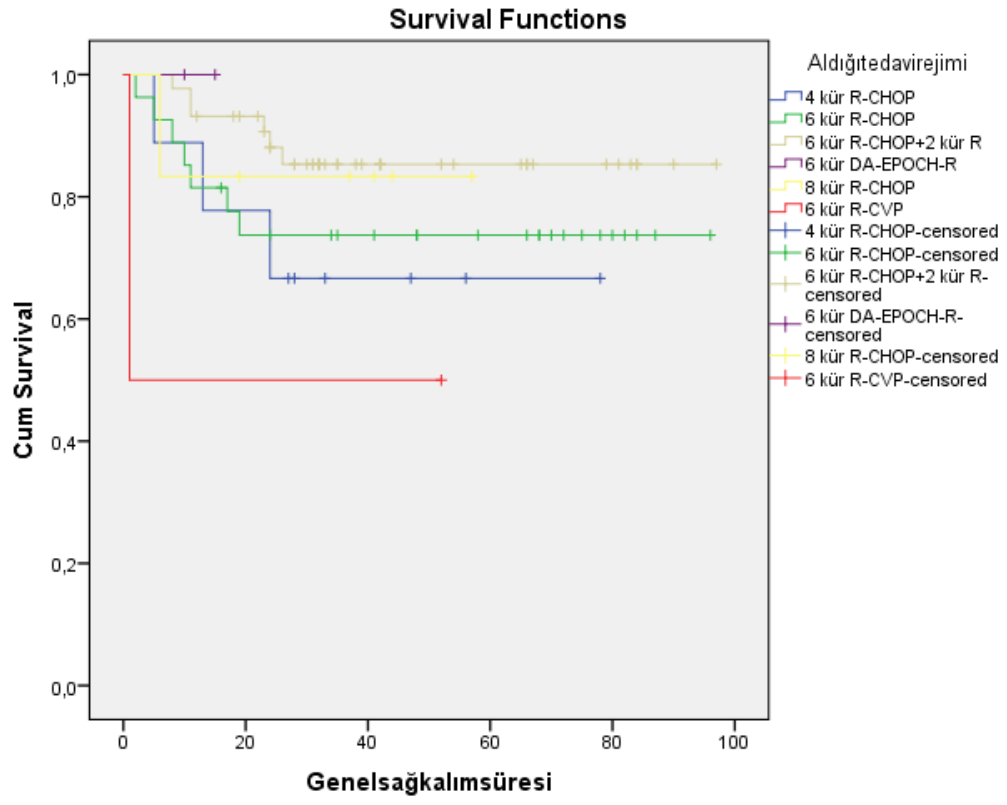
Düşük riskli (IPI:0-1) grupta interim PET/BT NPD i %94 idi. PPD hesaplanamadı. Bu grupta progresyonsuz sağ kalım hem interim PET+ hem de PET- 99 ayda %100 idi bu nedenle sağkalım ile diğer parametreler arasında değerlendirme yapılamadı.

Orta riskli (IPI:2-3) grupta 38 hasta vardı, beş ve on yıllık sağ kalım oranı %75 idi. Bu grupta interim PET NPD i %95 PPD i %44 olarak saptandı.

Yüksek riskli (IPI 4-5) grupta takip edilen hasta sayısı 25 idi. Grubun izlem süresi boyunca (88 ay) sağkalım %64 saptandı. İnterim PET NPD i %83, PPD i %81 olarak hesaplandı.

DBBHL grubunda interim PET/BT ve kontrastlı BT ile değerlendirilen 8 hastanın 2 sinde BT yanıtının PET pozitifliğine rağmennegatif olduğu görüldü.

Tüm DBBHL grubundaki 90 hastanın interim lugano PET/BT ilişkili yanıtı ve RECİST 1.1 BT ilişkili yanıt/ lugano BT ilişkili yanıt grupları arasındaki uyuma kappa analizi ile bakıldı. Gruplar arası önemsiz uyum olduğu görüldü (sırası ile RECİST 1.1 grubu ile $\kappa=0,23$; Lugano BT ilişkili yanıt grubu ile $\kappa=0,077$). Tedavi sonu yanıt ile interim PET/BT Lugano ilişkili yanıt grubu ve RECİST 1.1 BT ilişkili grup/Lugano BT ilişkili gruplar karşılaştırıldığında PET/ BT grubunun tedavi sonu yanıtla uyumu daha yüksek idi (sırası ile interim PET/BT Lugano ilişkili yanıt grubu $\kappa=-0,534$; interim RECİST 1.1 BT ilişkili yanıt grubu $\kappa=0,103$; interim Lugano BT ilişkili yanıt grubu $\kappa=0,055$).



Şekil-10: Tedavi rejimi-genel sağkalım süresi

5. TARTIŞMA

HL, tüm dünyada lenfomaların yaklaşık %10'unu ve gelişmiş dünyada her yıl teşhis edilen tüm kanserlerin yaklaşık %0.6'sını oluşturmaktadır (5). Bu, ABD'de yıllık HL'ye bağlı yaklaşık 8500 yeni vaka ve yaklaşık 1120 ölüm ile sonuçlanmaktadır (5). Avrupa'da görülme sıklığı 100.000 kişi başına yaklaşık 2.4 vakadır (6,7). Son yıllarda HL, hastaların yaklaşık %75'inde, ölümcül bir hastalık olmaktan çıkıp tedavi edilebilen bir hastalığa dönüşmüştür. Hastaların büyük bir çoğunluğunun lenfomaları tedavi olurken, tedaviye bağlı toksisiteler geç mortalitenin nedenleri arasındadır. Bu nedenle, tedavi seçimi; yüksek tedavi oranını koruma isteğini ve uzun süreli komplikasyonları azaltma ihtiyacını dengelemelidir.

DBBHL en sık görülen lenfomadır ve gelişmiş dünyadaki tüm NHL'lerin yaklaşık %25'ini oluşturur (47-49). ABD ve İngiltere'de, DBBHL insidansı yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 7 vakadır (7,47). Avrupa'da bir bütün olarak, insidans yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 4,92 vakadır (6).

DBBHL, gen ekspresyon profili veya immünohistokimya temelinde, üç ayrı moleküler alt gruba ayrılan heterojen bir hastalıktır; germinal merkez B-hücresi (GBH) lenfoma, germinal olmayan merkez (aktive B-hücresi [ABC]) lenfoma ve primer mediastinal B-hücreli lenfoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA), tek başına CHOP ile karşılaştırıldığında R-CHOP'ın üstünlüğünü gösterdiği için, DBBHL hastalarının tedavisi 14 yıldır nispeten değişmeden kalmıştır. Bununla birlikte, hastaların sadece yaklaşık% 60'ı R-CHOP ile tedavi edilebilmektedir (141,142). Bu nedenle, HL da olduğu gibi, standart tedaviyle olumsuz sonuçlara sahip olma olasılığı yüksek olan hastaların erken teşhis edilmesi tedavi stratejisinde değişikliklere yol açabilir. İyileşmiş bir hasta sonucu ise umut vericidir ve erken saptanması yüksek kümülatif toksisite ve morbiditeyi önlemeye yardımcı olabilir.

Bireyselleştirilmiş yaklaşımlar, tedavi öncesinde, evreleme ve prognostik faktörlere dayanan iyi tanımlanmış risk kategorileri kullanılarak veya tedavi sırasında erken tahmin faktörlerinin kullanılmasıyla tasarlanabilir. Bu uyarlanmış yaklaşımın başarılı bir şekilde uygulanması, tedavinin başlangıcında hastalığın gerçek derecesini ve sağkalımını yansıtacak doğru ve invaziv olmayan bir teşhis metoduna bağlıdır. Metabolik görüntülemeye PET/BT hızlı gelişimi, FDG PET'in daha doğru bir evreleme yöntemi olduğuna dair ikna edici kanıtların birikmesine yol açmıştır. Ayrıca, kemoterapi

sırasında ve sonrasında kalıcı FDG tutulumu, rezidüel hastalığın inflamatuvar değişikliklerden ayrımında yüksek bir doğruluğa sahip olduğunu kanıtlamıştır. Sonuç olarak, bu modalite rutin evreleme ve lenfomaların yeniden evreleme algoritmasına entegre edilmiştir (143,144).

Çalışmamıza Haziran 2018 tarihine kadar Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda HL ve DBBHL tanısı almış ve takip edilen 157 hasta alındı. Bu hastalardan 90'ı DBBHL 67'si ise HL tanılı idi. Hastane kayıt sisteminden bu hastaların demografik, patolojik, biyokimyasal ve görüntülemeleri ile ilgili bilgilerine ulaşıldı. Hastaların tedavi öncesi ve interim görüntülemeleri, görüntüleme metodları ile tedavi sonu yanıtı karşılaştırıldı.

Eskiden evrelemede en yaygın kullanılan metod olan BT, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir bir morfolojik görüntüleme yöntemidir. Ancak küçük lenf nodlarını saptamada ve ektranodal tutulumu göstermede yetersiz kalabilir (145). Özellikle tedavi sonrası çekilen BT'de malign doku-fibrotik/nekrotik doku ayrımı yapmak zordur ve bu nedenle, BT sonucu ile tedavi kararı alınamaz (92). BT'nin nodal ve ektranodal hastalıklardaki sensitivitesi %60-90 arasında bildirilmiştir (146). BT'nin lenfomalı hastaları değerlendirmede kısıtlılıkları; normal boyutlu yapılarıdaki patolojik değişikliklerin tanımlanamaması, çevre doku ile iyi kontrast tutmayan lezyonlar, kemik iliği gibi ektranodal hastalık bölgeleri, tedavi sonrası rezidüel kitledeki tümör hücre aktivitesidir. Biz de çalışmamızda tedavi öncesi ve interim değerlendirmesi BT ile yapılan 33 DBBHL 21 HL hastasının görüntülemelerini kısa eksende interim RECİST 1,1 BT ilişkili yanıt değerlendirme kriterlerine göre, uzun eksende interim Lugano BT ilişkili yanıt değerlendirme kriterlerine göre sınıfladığımızda; bu kriterler ile interim PET/BT yanıtları ve tedavi sonu yanıtı arasında zayıf uyum olduğunu saptadık. DBBHL grubunda interim PET/BT ve kontrastlı BT ile değerlendirilen 8 hastanın 2 sinde BT yanıtının PET/BT pozitifliğine rağmen negatif olduğu görüldü. HL grubunda PET/BT ve kontrastlı BT si olan 9 kişilik grupta ise 3 hastanın BT yanıtında pozitifliğe karşın PET/BT yanıtının negatif olduğu görüldü. Üstte de belirttiğimiz gibi PET/BT rezidü nekrotik dokular nedeni ile bazı hastalarda daha kötümser bir tablo çizerken; bazı hastalarda da metabolik aktiviteyi göstermemesi nedeni ile daha iyimser bir tablo çizebilmektedir.

PET/BT ile diğer konvansiyonel yöntemleri (BT, Galyum 67 sintigrafisi) karşılaştıran çalışmalarda PET'in daha güvenilir bir teknik olduğu gösterilmiştir (147). 60 lenfomalı hasta içeren bir çalışmada, başlangıç evrelemede PET kullanıldığında %8'e varan evre artışı gösterilmiştir (148).

Interim PET'in, standart ABVD tedavisi sonrası, yüksek negatif prediktif değere (NPD) sahip olduğu ve özellikle ileri evre Hodgkin lenfoma hastalarında orta derecede pozitif prediktif değeri (PPD) olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (134,149-155). Önceki çalışmalarda, interim PET'in, hasta sonuçlarını öngörmede Uluslararası Prognostik İndeks (IPI) skorundan daha üstün olduğu bulunmuştur (134,149-151). İleri evre Hodgkin lenfoma hastası 360 hastayı kapsayan 13 çalışmanın meta analizinde, Terasawa ve arkadaşları 2 kür tedavi sonrası PET-pozitif olan hastaların 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranını (PET-2 – pozitif) ve 2 kür tedaviden sonra PET negatif olanlar (PET-2 – negatif) sırasıyla % 12 ila % 30 ve % 90 ila % 95 arasındaydı (156). Biz de çalışmamızda görüntülemesi PET ile yapılan 55 HL interim PET/BT değerlendirmesinin PPD %36 NPD'ni %95,4 olarak saptadık. 7 yıllık progresyonsuz sağ kalım ise PET+ grupta %54 iken PET – grupta %83 idi.

Literatürde İleri evre Hodgkin lenfomada interim PET'in prediktif değeri iyi saptanırken, sınırlı evre Hodgkin lenfomadaki rolü belirsizdir (157-160). Bizim çalışmamızda ise interim PET/BT değerlendirmesinin tüm gruplarda yüksek NPD'i varken PPD ise tüm gruplar için benzer düzeyde ve orta seviyede idi. Erken evre iyi risk grubunda PPD hesaplanamadı, NPD %100 idi. Erken evre kötü risk grubunda PPD %50, NPD %100 ; ileri evre IPS≤3 olan grupta PPD %40, NPD %88; ileri evre IPS>3 grubunda ise PPD %50, NPD %100 idi.

Çoğunlukla daha eski çalışmalar, interim pozitron emisyon tomografisi (PET) sonuçları ile DBBHL 'li hastalarda sağkalım arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermesine rağmen (161-168), son çalışmaların çoğunluğu bu sonuçları desteklememiştir (165,169-175). Yakın tarihli bir prospektif çalışmada, merkezi inceleme ve Deauville kriterlerini kullanarak Mamot ve arkadaşları, 2 kür tedaviden sonra PET-olan hastalar için 2 yıllık bir olaysız sağkalım oranı (EFS) % 76 PET+ hastalar için ise % 41 olarak bulunmuştur (P <0,001) (175). Bizim çalışmamızda tüm DBBHL grubunda interim değerlendirme PPD'i %61,9; NPD'i %93,18 saptandı. PET+

hastaların 7 yıllık progresyonsuz sağkalım süresi %20 PET- hastaların ise %79 saptandı.

Kong ve arkadaşları, interim PET-BT'ye dayalı yeni bir prognostik indeksi araştırmak için 2 kür kemoterapi sonrası DBBHL tanılı 105 hastayı retrospektif olarak incelediler. > 60 yaş, Ann Arbor evre III / IV, non-germinal merkez B-hücresi (GCB) patolojik alt tipi ve pozitif bir interim PET-BT içeren yeni prognostik indeks, klinik çalışmalarda tabakalaşma ve DBBHL hastalarında yeni stratejilerin tasarımı için daha güçlü bir potansiyele sahipti ve hastalık progresyonu ve ölümünün ön gördürücüsüydü (176).

İnterim PET'in prediktif değerini iyileştirmek amacıyla, Δ SUVmax çoklu retrospektif çalışmalarda GELA tarafından kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Bu araştırmacı grubu, % 66'lık bir Δ SUVmax cutoff değeri ile, DBBHL 'li hastalarda interim PET'in prognostik değerinin, görsel analizle karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu göstermiştir (164,166,177-179).

Son zamanlarda, sofistike radyoterapi (RT) tekniklerinin terapiye bağlı komplikasyonları azalttığı bilinmektedir, ancak mediastinal hastalıkta kalbin, büyük damarların ve meme dokusunun radyasyon maruziyetini önlemek hala zor. Non-Hodgkin lenfomanın (NHL) yönetiminde radyoterapi (RT), uzun süreli remisyona yol açan ve 20. yüzyılın başlarında birçok hasta için tedavi sağlayan ilk tedavi olmuştur (180,181). Daha yakın zamanda; rituksimab ilavesiyle kombinasyon kemoterapisi, artan etkinlik ile birçok NHL'nin yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır (182). Kombine modalite (KT+RT) ve sadece kemoterapi arasında progresyonsuz veya genel sağkalım farkları gözlenmedi, ancak kombine-modalite tedavisinden sonra daha fazla sekonder malign neoplazmlar görüldü ($P = 0.010$) (183). Bizim çalışmamızda 157 hastayı birlikte değerlendirdiğimizde, RT alınıp alınmaması ve prognoz grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,046$). RT ile sağkalım arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,116$). HL ve DBBHL ayrı ayrı incelendiğinde de RT alınıp alınmaması ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadı.

6. SONUÇ

Retrospektif, tek merkezli ve hasta sayısının az olması nedeni ile çalışmamız sınırlı bir çalışma olmasına rağmen, ülke verilerini oluşturması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Yaptığımız çalışma ile hastalarımızı demografik yönden değerlendirme, tedavi rejimlerini inceleme ve görüntüleme metodu, prognoz ilişkisi açısından inceleme fırsatı yakaladık.

PET / BT görüntülemeleri; lenfomaların birçoğunda, tedavi yanıtının evrelemesini ve izlemi belirgin olarak iyileştirmiştir. Deauville kriterlerinin kullanımı ile çalışmalar arası karşılaştırılabilirlik standardize edilmiştir. BT ile karşılaştırıldığında bazı hastaların gereksiz yere daha yoğun tedaviler almasını bazı hastaların ise tedavilerinin yetersiz kalmasını önlemiştir.

Biz çalışmamızda hem HL/DBBHL gruplarının genelinde; hem de ayrı ayrı risk gruplarında PET/BT'nin yüksek NPD'inin ve düşük-orta PPD'nin olduğunu gördük. PET negatifliği progresyonsuz sağkalım açısından spesifitesi yüksek bir prognostik göstergedir. Klinisyenlere tedavi yoğunluğunun ve kür sayısının azaltılması açısından yardımcı olabilir. Sadece interim PET pozitifliği baz alınarak yapılan tedavi yoğunlaştırmaları hastaların gereksiz ilaç toksisitesine maruz kalmasına neden olabilir.

Günümüzde üzerinde çalışılan PPD'i daha yüksek olduğu düşünülen 18-Fluorotimidin PET/BT gibi yeni yöntemlerinin kullanılması, interim PET/BT pozitifliği olan hastalarda deauville skoru kullanımı yerine tedavi öncesi PET/BT ye göre suv max ın regresyon yüzdesinin kullanılması, gen ekspresyonu profillemeye çalışmalarının skorlamalara dahil edilmesi ile PPD'i daha yüksek değerlendirmeler elde edilebilir. Bu sayede en üst düzeyde tedavi yararı ve en az yan etki hedefine daha da yaklaşılabacaktır.

7.KAYNAKÇA

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles&Practice of Oncology (7th ed). Lippincott Williams &Wilkins, New York 2005.
- 2.Sternberg C. Aebereineeigenartigeunter dem Bilde der Pseudo leukemieverlaufendeTuberkolosedeslymphatischenApparates. Z Heilkunde 1898;19:21 .
- 3.Reed D, On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. John Hopkins HospRep 1902;10:133–93.
- 4.Swerdlow SH, Campo E, Harrris NL, et al. WHO Classification of Tumours of HaematopoieticandLymphoidTissues (4th ed). IARC pres, Lyon 2008.
- 5.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67:7.
- 6.Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010; 116:3724.
- 7.Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2011; 105:1684.
- 8.Eser, S., et al., Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. Asian Pac J Cancer Prev, 2010. 11(6): p. 1731-9.
- 9.Greenlee, R., M. Hill-Harmon, and T. Murray, M. Thun M. 2001. Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 51: p. 15-36.
- 10.Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127:2375-90.
- 11.Correa P, O'Connor GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. Int J Cancer 1971; 8:192.

12. Correa P, O'Connor GT. Geographic pathology of lymphoreticular tumors: summary of survey from the geographic pathology committee of the international union against cancer. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50:1609.
13. Gutensohn N, Cole P. Childhood social environment and Hodgkin's disease. *New English J Med* 1981; 304:135.
14. Glaser, S.L. and R.F. Jarrett, 1 The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillière's clinical haematology*, 1996. 9(3): p. 401-416.
15. Srour, S.A. and L.E. Fayad, Treatment of Hodgkin Lymphoma, in *Neoplastic Hematopathology*. 2010, Springer. p. 367-389.
16. Gutensohn, N. and P. Cole, Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1981. 304(3): p. 135-40.
17. Brousset, P., et al., Detection of Epstein-Barr virus messenger RNA in ReedSternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridization with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections. *Blood*, 1991. 77(8):p. 1781-6.
18. Mack, T.M., et al., Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *New England Journal of Medicine*, 1995. 332(7): p. 413-419.
19. Chang, E.T., et al., Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005. 97(19): p. 1466-1474.
20. Tan KL, Scott DW, Hong F, et al. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 Intergroup trial. *Blood* 2012; 120:3280.
21. Swerdlow, S., E. Campo, and N.L. Harris, WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008: France: IARC Press, 2008.

22. Jerusalem, G., et al., Whole-body positron emission tomography using ¹⁸Ffluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*, 2001. 86(3): p. 266-73.
23. Rosen PJ, Lavey R, Haskell CM. *Hodgkin's Disease*. In: Haskell CM (ed). *Cancer Treatment*. 4th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1995; 951-979.
24. DeVita VT, Mauch PM, Harris NL. *Hodgkin's Disease*. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1997; 2242-2283.
25. Stein RS. *Hodgkin's Disease*. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Egypt. MassPub. 1999; 2538-2571.
26. Mason, D.Y., et al., Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol*, 1994. 18(5): p. 526-30. 52 .
27. Anagnostopoulos, I., et al., European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood*, 2000 96(5): p.1889-99.
28. Vassilakopoulos, T.P., et al., Pure infradiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. Clinical features, prognostic factor and comparison with supradiaphragmatic disease. *Haematologica*, 2006. 91(1): p. 32-39.
29. Wintrobe, M.M. and J.P. Greer, *Wintrobe's clinical hematology*. Vol. 1. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
30. Guermazi, A., et al., Extranodal Hodgkin Disease: Spectrum of Disease 1. *Radiographics*, 2001. 21(1): p. 161-179.
31. De Jong, P., H. Quarles van Ufford, and H. Baarslag, Nuclear Medicine and Molecular Imaging-Original Research-CT and ¹⁸F-FDG PET for Noninvasive Detection of Splenic Involvement in Patients with Malignant Lymphoma. *American Journal of Roentgenology*, 2009. 192(3): p.745.

- 32.Hare, S.S., et al., The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol*, 2012. 85(1015): p. 848-64.
- 33.Hasenclever, D., et al., A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*, 1998. 339(21): p. 1506-1514.
- 34.Carde, P., et al., Clinical stages I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors. *Journal of Clinical Oncology*, 1988. 6(2): p. 239-252.
- 35.Oza AM, Ganesan TS, Leahy M et al. Patterns of survival in patients with Hodgkin's disease: long follow up in a single center. *Ann Oncol* 1993;4:385-92.
- 36.Viviani S, Bonadonna G, Santoro A et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten year results. *J Clin Oncol* 1996; 14:1421-30.
- 37.Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85: 216-37.
- 38.Press, O. W., et al., Phase III randomized intergroup trial of subtotally m-phoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotally m-phoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 2001. 19(22): p. 4238-44 .
- 39.Carde, P., et al., Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials 53 from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 1993. 11(11): p. 2258-72.
- 40.Diehl, V., et al., Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 2003. 348(24): p. 2386-95 .
- 41.Federico, M., et al., ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27(5): p. 805 11.

- 42.Sureda A. Autologous and allogeneic stemcell transplantation in Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21:943-960.
- 43.Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2013;122:4182-8.
- 44.Savage KJ , Skinnider B, Al-Mansour M, et al. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 2011;118:4585-90.
- 45.Nogova L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:434-9.
- 46.Meignan M, Gallamini A, Meignan M. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1257-60.
- 47.Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265.
- 48.World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
- 49.Van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, et al. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. *Int J Cancer* 2014; 135:2146.
- 50.Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
- 51.Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, et al. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* 2013; 163:465.
- 52.Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012; 120:4795.

53. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer* 2011; 117:2530.
54. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML, et al. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2402.
55. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2009; 146:91.
56. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
57. Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166:891-901.
58. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-61.
59. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2015;170:504-14.
60. 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;32:3059-68.
61. 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;32:3059-68.

62. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
63. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123:837-42.
64. Ozturk E, Ozbalak M, Berk S, et al. Comparison of International Prognostic Index and NCCN-IPI in 324 patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a multi-center retrospective analysis. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1211-4.
65. Miller, T., et al. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. in *Blood*. 2001.
66. Bonnet, C., et al., CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of clinical oncology*, 2007. 25(7): p. 787-792.
67. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol* 2015; 33:2848.
68. Morrison VA, Weller EA, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab compared to observation after R-CHOP or CHOP in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: An intergroup E4494/C9793 update (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:8011.
69. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369:1681.
70. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol* 2014; 32:3996.

71. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:730.
72. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2015; 33:251.
73. Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2014; 15:1019.
74. Monti S, Savage KJ, Kutok JL, et al. Molecular profiling of diffuse large B-cell lymphoma identifies robust subtypes including one characterized by host inflammatory response. *Blood* 2005; 105:1851.
75. Ruan J, Martin P, Furman RR, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:690.
76. Offner F, Samoilova O, Osmanov E, et al. Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. *Blood* 2015; 126:1893.
77. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014; 124:2354.
- 78.84. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol* 2017; 35:2260.
79. Nabhan C, Smith SM, Helenowski I, et al. Analysis of very elderly (≥ 80 years) non-hodgkin lymphoma: impact of functional status and co-morbidities on outcome. *Br J Haematol* 2012; 156:196.

- 80.Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. J Clin Oncol 2007; 25:1916.
- 81.Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, et al. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. Cancer 2009; 115:4547.
- 82.Fields PA, Linch DC. Treatment of the elderly patient with diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol 2012; 157:159.
- 83.Gossmann, A., et al., CT and MR imaging in Hodgkin's disease—present and future. European Journal of Haematology, 2005. 75(s66): p. 83-89.
- 84.Musumeci, R. and J.D. Tesoro-Tess, New imaging techniques in staging lymphomas. Curr Opin Oncol, 1994. 6(5): p. 464-9.
- 85.Mariette, X., et al., Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma. Br J Haematol, 1999. 104(4): p. 723-9.
- 86.Mayerhoefer, M.E., et al., Evaluation of diffusion-weighted MRI for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: results of a prospective study in 140 patients. Clinical Cancer Research, 2014. 20(11): p. 2984-2993.
- 87.Stéphane, V., et al., Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas. European journal of radiology, 2013. 82(11): p. 2011-2017.
- 88.Mayerhoefer, M.E., et al., Evaluation of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging for Follow-Up and Treatment Response Assessment of Lymphoma: Results of an 18F-FDG-PET/CT-controlled Prospective Study in 64 Patients. Clinical Cancer Research, 2015.
- 89.Carter, B.W., et al., Multimodality imaging of cardiothoracic lymphoma. European journal of radiology, 2014. 83(8): p. 1470-1482.
- 90.Lauenstein, T.C., et al., Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. Radiology, 2004. 233(1): p. 139-48.

- 91.Guppy, A., et al., The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 2003. 44(1): p.123-125.
- 92.Guppy, A., et al., The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 2003. 44(1): p. 123-125.
- 93.Kostakoglu, L. and S.J. Goldsmith, Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med*, 2000. 27(10): p. 1564-78.
- 94.Naumann, R., et al., Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*, 2004. 90(3): p. 620-5.
- 95.Moog, F., et al., Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*, 1998. 206(2): p. 475-81.
- 96.Meignan, M., et al., Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 2009. 50(8): p. 1257-1260.
- 97.Tirumani, S.H., A.S. LaCasce, and H. Jacene, Role of 2-Deoxy-2-[18F]-fluorod-glucose-PET/Computed Tomography in Lymphoma. *PET Clinics*, 2015.
- 98.Ngeow, J., et al., High SUV uptake on FDG–PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG–PET/CT staging in lymphoma. *Annals of oncology*, 2009: p. mdp030.
- 99.Schöder, H., et al., Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(21): p. 4643-4651.
- 100.Hutchings, M., et al., Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 2006. 91(4): p. 482-489.
- 101.Munker, R., et al., Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Annals of oncology*, 2004.15(11): p. 1699-1704.

102. Tatsumi, M., et al., Direct Comparison of FDG PET and CT Findings in Patients with Lymphoma: Initial Experience 1. *Radiology*, 2005. 237(3): p.1038-1045.
103. Weihrauch, M., et al., Whole-body positron emission tomography using 18Ffluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Annals of hematology*, 2002. 81(1): p. 20-25.
104. Rigacci, L., et al., Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Annals of hematology*, 2007. 86(12): p. 897-903.
105. Network, N.C.C., Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 2.2014). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [www. nccn. org](http://www.nccn.org). Accessed March, 2014. 31.
106. Network, N.C.C., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: Hodgkin Lymphoma V2. 2014. 2014.
107. Pinilla, I., et al., Diagnostic value of CT, PET and combined PET/CT performed with low-dose unenhanced CT and full-dose enhanced CT in the initial staging of lymphoma. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR),[and] Section of the Society of..* 2011. 55(5): p. 567-575.
108. Chalaye, J., et al., Clinical impact of contrast-enhanced computed tomography combined with low-dose 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on routine lymphoma patient management. *Leukemia & lymphoma*, 2014. 55(12): p. 2887-2892.
109. Brunning, R.D., et al., Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Annals of internal medicine*, 1975. 82(3): p. 365-366.
110. Coller, B.S., B.A. Chabner, and H.R. Gralnick, Frequencies and patterns of bone marrow involvement in non-hodgkin lymphomas: Observations on the value of bilateral biopsies. *American journal of hematology*, 1977. 3(2): p. 105.

- 111.Conlan, M.G., et al., Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. Journal of Clinical Oncology, 1990. 8(7): p. 1163-117.
- 112.Schaefer, N.G., et al., Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2007. 34(1): p. 60-67.
- 113.Moog, F., J. Kotzerke, and S.N. Reske, FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 1999. 40(9): p.1407-1413.
- 114.Pakos, E.E., A.D. Fotopoulos, and J.P. Ioannidis, 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. Journal of Nuclear Medicine, 2005. 46(6): p. 958-963.
- 115.Berthet, L., et al., In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. Journal of Nuclear Medicine, 2013. 54(8): p. 1244-1250.
- 116.Cortés-Romera, M., et al., Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy. Clinical nuclear medicine, 2014. 39(1): p. e46-e52.
- 117.Salaun, P.Y., et al., Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2009. 36(11): p. 1813-1821.
- 118.Carr, R., et al., Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. Blood, 1998. 91(9): p. 3340-3346.
- 119.Muzahir, S., et al., Clinical utility of (1)(8)F FDG-PET/CT in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's lymphoma. Br J Radiol, 2012. 85(1016): p.e490-6.

- 120.Weiler-Sagie, M., et al., Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2014. 41(6): p. 1133-1140.
- 121.El-Galaly, T.C., et al., Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography–staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30(36): p. 45.
- 122.Naumann, R., et al., Prognostic value of positron emission tomography in evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *British journal of haematology*, 2001. 115(4): p.793-800.
- 123.Canellous, G., Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *Journal of Clinical Oncology*, 1988. 6(6): p. 931-933.
- 124.Burton, C., P. Ell, and D. Linch, The role of PET imaging in lymphoma. *Br J Haematol*, 2004. 126(6): p. 772-84.
- 125.Jerusalem, G., et al., Whole-body positron emission tomography using 18Ffluorodeoxyglucose 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): p. 429-433.
- 126.Zijlstra, J.M., et al., 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*, 2006. 91(4): p. 522-529.
- 127.Terasawa, T., et al., 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Journal of Nuclear Medicine*, 2008. 49(1): p. 13-21.
- 128.Cheson, B.D., et al., Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of clinical oncology*, 1999. 17(4): p. 1244-1244.

- 129.Juweid, M.E., et al., Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by Integrated International Workshop criteria and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(21): p. 4652-4661.
- 130.Cheson, B.D., et al., Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(5): p. 579-586.
- 131.Markova, J., et al., Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leukemia & lymphoma*, 2012. 53(1): p. 64-70
- 132.Sher, D., et al., Prognostic significance of mid-and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Annals of Oncology*, 2009. 20(11): p. 1848-1853.
- 133.Terasawa, T., et al., Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(11): p. 1906-1914.
- 134.Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-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. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(24): p. 3746-3752.
- 135.Meignan, M., et al., Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leukemia & lymphoma*, 2010. 51(12): p. 2171-2180.
- 136.Meignan, M., et al., Report on the third international workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leukemia & lymphoma*, 2012. 53(10): p. 1876-1881.

137. Biggi, A., et al., International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *Journal of Nuclear Medicine*, 2013. 54(5): p. 683-690.
138. Itti, E., et al., An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2013. 40(9).
139. Kostakoglu, L., et al., Interim [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? *Leukemia & lymphoma*, 2012. 53(11): p.2143-2150.
140. *Statistical Methods for Rates and Proportions*, Third Edition. Author(s):. Joseph L. Fleiss · Bruce Levin · Myunghee Cho Paik. First published:5
141. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-42.
142. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23:4117-26.
143. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579–86.
144. National Comprehensive Cancer Network 2013, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
145. Hicks, R.J., M.P. Mac Manus, and J.F. Seymour, Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med*, 2005. 35(3): p. 165-75.

- 146.Rodríguez-Vigil, B., et al., PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*, 2006. 47(10): p. 1643-1648.
- 147.Jhanwar, Y.S. and D.J. Straus, The role of PET in lymphoma. *J Nucl Med*, 2006. 47(8): p. 1326-34.
- 148.Moog, F., et al., Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*, 1998. 206(2): p. 475-481.
- 149.Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005 ve 16:1160-8.
- 150.Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2006;91:475-81.
- 151.Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:52-9.
- 152.Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009;27:1906-14.
- 153.Zinzani PL, Tani M, Fanti S, et al. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol*. 2006;17:1296-300.
- 154.Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2010;51:1337-43.

- 155.Zinzani PL, Gandolfi L, Broccoli A, et al. Midtreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2011;117:1010-8.
- 156.Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009;27:1906-14.
- 157.Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1160-8.
- 158.Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, et al. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol*. 2009;20:1848-53.
- 159.Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2011;22:910-5.
- 160.Filippi AR, Botticella A, Bellò M, et al. Interim positron emission tomography and clinical outcome in patients with early stage Hodgkin lymphoma treated with combined modality therapy. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:1183-7.
- 161.Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13:1356-63.
- 162.Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*. 2005;106:1376-81.
- 163.Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, et al. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1514-23.

- 164.Itti E, Lin C, Dupuis J, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med*. 2009;50:527-33.
- 165.Yang DH, Ahn JS, Byun BH, et al. Interim PET/CT-based prognostic model for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in the post-rituximab era. *Ann Hematol*. 2013;92:471-9.
- 166.Safar V, Dupuis J, Itti E, et al. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol*. 2012;30:184-90.
- 167.Carr R, Fanti S, Paez D, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med*. 2014;55:1936-44.
- 168.Huntington SF, Nasta SD, Schuster SJ, et al. Utility of interim and end-of-treatment [(18)F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in frontline therapy of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:25.
- 169.Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, et al. 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of International Harmonization Project interpretation. *J Nucl Med*. 2011;52:386-92.
- 170.Pregno P, Chiapella A, Bello M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012;119:2066-73.
- 171.Micallef IN, Maurer MJ, Wiseman GA, et al. Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118:4053-61.
- 172.Moskowitz CH, Schöder H, Teruya-Feldstein J, et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:1896-903.

173. Gonzalez-Barca E, Canales M, Cortes M, et al. Predictive value of interim (18)F-FDG-PET/CT for event-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma homogenously treated in a phase II trial with six cycles of R-CHOP-14 plus pegfilgrastim as first-line treatment. *Nucl Med Commun*. 2013 Oct;34(10):946-52.
174. Cox MC, Ambrogi V, Lanni V, et al. Use of interim [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography is not justified in diffuse large B-cell lymphoma during first-line immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:263-9.
175. 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;33:2523-9.
176. Yu Kong, MD, Lili Qu MD, Yuekai Li MD, Dai Liu MD, Xuemin Lv MM, and Jiankui Han PhD Predictive Significance of a New Prognostic Score for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Interim-Positron Emission Tomography Findings Medicine (Baltimore). 2016 Feb; 95(6): e2808.
177. Lin C, Itti E, Haioun C, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med*. 2007;48:1626-32.
178. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118:37-43.
179. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1312-20.
180. Bush RS, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Alison R. Radiation therapy of localized non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep*. 1977;61(6):1129–36.

- 181.Berthold D, Ghielmini M. Treatment of malignant lymphoma. Swiss Med Wkly. 2004;134(33-34):472–80.
- 182.Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, International Lymphoma Radiation Oncology Group 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(1):49–58. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.06.
- 183.Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials Haematologica. 2017 Oct; 102(10): 1748–1757.
- 184.Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. Br J Haematol 2004; 124:151.
- 185.White, L., et al., MR imaging of primary lymphoma of bone: variability of T2weighted signal intensity. AJR. American journal of roentgenology, 1998. 170(5): p. 1243-1247.
- 186.Özgüven, M., Öztürk E. Pozitron Emisyon Tomografisi el kitabı, 2004: p. 1-14.
- 187.A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med, 1993. 329(14): p. 987-94.
- 188.Vose, J.M., et al., The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 1988. 6(12): p. 1838-1844.
- 189.Ciffier, B., What treatment for elderly patients with aggressive lymphoma? Annals of Oncology, 1994. 5(10): p. 873-875. .
- 190.Coşkun, H., et al., Erken evre hodgkin hastalığı: Erciyes Üniversitesi deneyimi. Erciyes Tıp Dergisi, 2002. 24(3): p. 120-5.

191. 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.
192. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1160-8.
193. Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, et al. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol*. 2009;20:1848-53.
194. Bush RS, Gospodarowicz M, Sturgeon J, Alison R. Radiation therapy of localized non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep*. 1977;61(6):1129–36.
195. Berthold D, Ghielmini M. Treatment of malignant lymphoma. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(33-34):472–80.
196. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constone L, International Lymphoma Radiation Oncology Group 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(1):49–58. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.006.
198. Dennis A. Eichenauer,1 2 Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials *Haematologica*. 2017 Oct; 102(10): 1748–17.
199. Dennis A. Eichenauer,1 2 Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials *Haematologica*. 2017 Oct; 102(10): 1748–17.
200. Liu et al. Retrospective Analysis of a New Prognostic Score for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Based on Interim Positron Emission Tomography-Computed Tomography, *Acta Haematol* 2018;139:148–157.

201. Secondary malignant neoplasms, progression-free survival and overall survival in patients treated for Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials *Haematologica*. 2017 Oct; 102(10): 1748–1757.
202. 53. Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol*. 2015;16:541-9.

