



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA PET-BT METABOLİK PARAMETRELERİ İLE BİYOKİMYASAL VERİLERİN KORELASYONU VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

**Dr. Tuba KORKMAZ KAPUKAYA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Semra PAYDAŞ**

ADANA-2020



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA PET-BT METABOLİK PARAMETRELERİ İLE BİYOKİMYASAL VERİLERİN KORELASYONU VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

**Dr. Tuba KORKMAZ KAPUKAYA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Semra PAYDAŞ**

ADANA-2020

ÖNSÖZ

İç hastalıkları asistanı olarak geçirdiğim tüm süre boyunca ve tez çalışmamda derin bilgi birikimi, deneyimi ve hoşgörüsü ile sonsuz desteğini hissettiğim, ilham veren karakteri ile öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışman hocam sayın öğretim üyesi Prof. Dr. Semra Paydaş’a,

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm iç hastalıkları ana bilim dalı öğretim üyelerine; birlikte çalıştığım hem mesleki hem insani anlamda çok şey öğrendiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatıma girdiği günden beri iyi niyeti ve güzel kalbi ile hayatımı aydınlatan her dönem desteğini hissettiğim yol arkadaşım, eşim Süleyman’a; anneliği tattığım hayatımın en güzel, en zor, en renkli, en heyecanlı dönemini başlatan yeni yol arkadaşım, oğlum Alp Feza’ya,

Çocukları olmaktan gurur duyduğum, hayattaki temel değerlerimin kaynağı fedakâr anne ve babama; en yakın arkadaşlarım, en büyük destekçilerim olan kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Tuba KORKMAZ KAPUKAYA

ADANA, 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarih ve Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.2.1. EBV	4
2.2.2. İmmüsupresyon.....	4
2.3. Tümör Biyolojisi.....	4
2.4. Sınıflandırma	6
2.4.1. Klasik Hodgkin Lenfoma.....	6
2.4.2. Noduler Sklerozan cHL	6
2.4.3. Mikst Selüler cHL.....	6
2.4.4. Lenfosit Zengin cHL.....	7
2.4.5. Lenfosit Fakir cHL.....	7
2.4.6. Noduler Lenfosit Predominant HL	7
2.5. Klinik ve Tanı	8
2.6. Evreleme	8
2.7. Prognostik Alt Gruplar.....	9
2.8. Tedavi	11
2.9. Görüntüleme Yöntemleri	12
2.9.1. Ultrasonografi	12
2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	12
2.9.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	13
2.10. FDG PET/BT	14

2.10.1. PET/BT Metabolik Parametreleri	16
2.11. FDG PET/BTnin Hodgkin Lenfomadaki Yeri.....	17
2.11.1. Tedavi Öncesi Değerlendirme	17
2.11.1.1. Evreleme	17
2.11.1.2. Prognoz Belirleme	18
2.11.2. Tedavi Sonrası PET/BT	20
2.11.3. Interim PET (iPET).....	21
2.11.3.1. İleri Evre HL’da iPET.....	21
2.11.3.2. Erken Evre HL’da iPET.....	23
2.11.3.3. PET Yanıtına Adapte Edilmiş Çalışmalarda iPET	24
2.11.3.3.1. İleri Evre HL	24
2.11.3.3.2. Erken Evre HL	26
2.11.4. PET/BT’nin Uzun Süreli Takipteki Rolü	27
2.11.5. Relaps / Refrakter HLde PET/BTnin Rolü	28
2.11.5.1. Otolog ve Allogeneik HCT Öncesi.....	28
2.11.6. Yeni Ajanlarla Tedavi Sırasında PET/BT	28
2.11.7. PET/BT’nin Prediktif Rolünde Yeni Gelişmeler.....	29
2.11.8. Semikantitatif Yaklaşımlar	29
2.11.9. Radiomics Kavramı	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Hasta Seçimi	32
3.2. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme Protokolü.....	33
3.3. İstatistiksel Metot.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Uluslararası Prognostik Skorlarının Birbirleri ile Uyumlarının Karşılaştırması Sonuçları	37
4.2. Değişkenlerin Sonuca Göre Karşılaştırma Sonuçları ve Kesim Değerlerinin Belirlenmesi	39
4.3. Yaşam Eğrisi Verileri	41
4.4. Sağkalımı Etkileyen Bağımsız Risk Faktörlerinin Belirlenmesi	51
4.5. PET Metabolik Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar	52
4.6. Tedaviye Yanıt ile Pet Metabolik Parametrelerinin İlişkisi.....	54

4.7. PET Metabolik Parametreleri-Hastalık Progresyonu İlişkisi.....	55
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	74
7. KAYNAKLAR	75
8. EKLER.....	89
8.1. Etik Kurulu	89
9. ÖZGEÇMİŞ	90



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Deauville kriterleri.....	9
Tablo 2. Hodgkin Lenfoma evrelemesi (Ann Arbor klasifikasyonunun Lugano revizyonu)	9
Tablo 3. Evre I-II Klasik Hodgkin Lenfoma hastaları için kötü risk faktörleri	10
Tablo 4. Uluslararası Prognostik Skor (IPS7) (İleri evre hastalık)	11
Tablo 5. HL tedavisinde kullanılan ajanlar	11
Tablo 6. Demografik dağılım tablosu	35
Tablo 7. Demografik ve klinik verilerin dağılım tablosu	35
Tablo 8: Demografik ve klinik verilerin dağılım tablosu	36
Tablo 9. Uluslararası prognostik skorlarının dağılım tablosu	37
Tablo 10. Uluslararası prognostik skorlarının dağılım tablosu	37
Tablo 11. Uluslararası prognostik skorlarının dağılım tablosu	38
Tablo 12. Sonuç ve toplama göre laboratuvar - klinik değişkenlerin dağılımı	39
Tablo 13. PET-BT metabolik parametreleri ile klinik değişkenlerin ilişkisi	41
Tablo 14. Demografik özelliklere göre yaşam süresi analizi	43
Tablo 15. IPS prognostik skorlarının sağkalım üzerine etkisi	45
Tablo 16. Lenfosit sayısı ve yüzdesi, NLR, LDH, B2 mikroglobulin ve PNI parametreleri ile sağkalım ilişkisi	48
Tablo 17. Cox regresyon modeli-1	52
Tablo 18. Cox regresyon modeli-2	52
Tablo 19. SUV _{MAX} , SUV _{MEAN} , MTV, TLG ve Deauville arasındaki korelasyon.....	53
Tablo 20. SUV _{MAX} ve Deauville arasındaki ilişki	53
Tablo 21. SUV _{MAX} iPET, SUV _{MEAN} iPET, MTV iPET, TLG iPET ve Deauville iPET arasındaki korelasyon.....	53
Tablo 22. SUV _{MAX} TS, SUV _{MEAN} TS, MTV TS, TLG TS ve Deauville TS arasındaki korelasyon.....	54
Tablo 23. SUV _{MAX} iPET ve SUV _{MEAN} iPET, MTV iPET, TLG iPET ve Deauville iPET arasındaki uyum	54
Tablo 24. SUV _{MAX} iPET ile sonuç arasındaki ilişki	55
Tablo 25. PET bulgularının progresyon üzerine etkisi.....	56
Tablo 26. Tedavi sonrası PET bulgularının sağkalım üzerine etkisi.....	59
Tablo 27. Demografik özelliklere göre progresyonsuz sağkalım analizleri	61
Tablo 28. IPS prognostik skorlarının progresyonsuz sağkalım analizi ilişkisi	63
Tablo 29. Lenfosit sayısı ve yüzdesi, NLR, LMR, LDH, B2M ve PNI ile progresyonsuz sağkalım analizi ilişkisi	65

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Histolojik alt tip dağılımı	36
Şekil 2. PNI için ROC eğrisi.....	40
Şekil 3. B2 mikro globülin için ROC eğrisi.....	41
Şekil 4. Genel sağkalım eğrisi	42
Şekil 5. Risk grubuna göre sağkalım eğrisi.....	43
Şekil 6. Tedaviye yanıt durumu 1'e göre sağkalım eğrisi.....	44
Şekil 7. Tedaviye yanıt durumu 3'e göre sağkalım eğrisi.....	44
Şekil 8. Bulky hastalığa göre sağkalım eğrisi	45
Şekil 9. IPS-3 prognostik skoruna göre sağkalım eğrileri	46
Şekil 10. IPS-4 prognostik skoruna göre sağkalım eğrileri	46
Şekil 11. IPS-7 prognostik skoruna göre sağkalım eğrileri	47
Şekil 12. Lenfosit sayısına göre sağkalım eğrisi.....	48
Şekil 13. Lenfosit yüzdesi ve sağkalım ilişkisi.....	49
Şekil 14. NLR ve sağkalım eğrisi ilişkisi	49
Şekil 15. LMR ve sağkalım eğrisi ilişkisi.....	50
Şekil 16. B2 mikroglobülin ve sağkalım eğrisi ilişkisi	50
Şekil 17. PNI ve sağkalım eğrisi ilişkisi	51
Şekil 18. SUV _{MAX} iPET ve progresyon ilişkisi	57
Şekil 19. Deauville iPET ve progresyon ilişkisi	57
Şekil 20. SUV _{MAX} TS ve progresyon ilişkisi	58
Şekil 21. Deauville TS ve Progresyon İlişkisi.....	58
Şekil 22. SUV _{MEAN} TS ve sağkalım ilişkisi	59
Şekil 23. Deauville TS ve sağkalım ilişkisi	60
Şekil 24. Genel progresyonsuz sağkalım grafiği.....	60
Şekil 25. Tedaviye yanıt durumuna göre progresyonsuz sağkalım grafiği.....	62
Şekil 26. Evre ve risk grubuna göre progresyonsuz sağkalım grafiği	62
Şekil 27. Bulky hastalığa göre progresyonsuz sağkalım grafiği	63
Şekil 28. IPS4 ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi	64
Şekil 29. Lenfosit sayısına göre progresyonsuz sağkalım grafiği	66
Şekil 30. Lenfosit yüzdesine göre progresyonsuz sağkalım grafiği	66
Şekil 31. NLR göre progresyonsuz sağkalım grafiği	67
Şekil 32. LMR göre progresyonsuz sağkalım grafiği	67

KISALTMALAR LİSTESİ

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DWI	: Diffüzyon Genişletilmiş Görüntüleme
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü
FDG	: Florodeoksiglukoz
GHS	: Alman Hodgkin Çalışma Grubu
HAART	: Yüksek Derecede Aktif Antiretroviral Tedavi
HIV	: İmmün Yetmezlik Virüsü
HL	: Hodgkin Lenfoma
HRS	: Hodgkin ve Reed-Sternberg
ICML	: Uluslararası Malign Lenfoma Konferansı
iPET	: İnterim PET
KİB	: Kemik İliği Biyopsisi
LMR	: Lenfosit/Monosit Oranı
MCCHL	: Mikst selüler cHL
MMR	: Mediasten Kitle Oranı
MRI	: Manyetik Rezonans
MTV	: Metabolik Tümör Volümü
NCIC	: Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü
NLPHL	: Nodüler Lenfosit Predominant HL
NLR	: Nötrofil /Lenfosit Oranı
NMR	: Metabolik Yanıtsızlık
NSCHL	: Nodüler Sklerozan cHL
ORR	: Objektif Yanıt Oranı
OS	: Toplam Sağkalım
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PFS	: Progresyonsuz Sağkalımın
PMR	: Kısmi Metabolik Yanıt
PNI	: Prognostik Nutrisyonel İndeks
PR	: Kısmi Yanıt

RT	: Radyoterapi
SII	: Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TAM	: Tümör-Asosiye Makrofaj
TB	: Tümör Yüğü
TLG	: Total Lezyon Glikolizis
TME	: Tümör Mikroçevresi
TÖ	: Tedavi Öncesi
TS	: Tedavi Sonrası



ÖZET

Hodgkin Lenfomalı Hastalarda PET/BT Metabolik Parametreleri İle Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu Ve Prognostik Önemi

Amaç: Bu çalışmada HL’da tedavi sonrası yeniden evrelemenin doğru yapılabilmesi, farklı tedavi yaklaşımlarına aday olabilecek risk açısından farklı özellikler gösteren hasta alt gruplarının doğru tanımlanabilmesi amacıyla, önemi giderek artan semikantitatif PET metabolik ölçümlerinden SUV_{MAX} , SUV_{MEAN} , MTV, TLG’nin prognoza etkisini ve son yıllarda kullanılan yeni inflamatuvar göstergelerden SII, PNI, NLR, LMR ile ilişkisini karşılaştırmalı olarak incelemeyi, ileri evre hastalarda prognostik öneme sahip olan kısmen inflamatuvar belirteçlerden oluşan IPS7’ye tüm evrelerde anlamlı olabilecek potansiyel alternatif biyobelirteç araştırma sürecine katkıda bulunmayı hedefledik.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde histopatolojik olarak Hodgkin Lenfoma tanısı alan en az 6 ay takip edilmiş otoimmün hastalık ve ikincil malignite öyküsü olmayan, erişkin yaş grubunda olan (17-78) 142 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Kayıtlarına ulaşılabilen 52 hastanın tedavi öncesi, tedavi arası ve tedavi sonrası PET metabolik parametrelerinden maksimum standardize uptake değeri (SUV_{MAX}), ortalama standardize uptake değeri (SUV_{MEAN}), metabolik tümör volümü (MTV), total lezyon glükolizis (TLG) ve Deauville skorları kıyaslandı. Klinik inflamatuvar parametrelerden tanı anındaki sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), prognostik nutrisyonel indeks (PNI), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı (LMR), lenfosit, nötrofil, monosit, trombosit sayıları ve lenfosit yüzdesi, B2 mikroglobulin, LDH düzeyleri değerlendirildi. IPS-7 ve IPS-3 skorları hesaplandı. PET/BT metabolik parametreleri ile inflamatuvar biyobelirteçlerin korelasyonu ve prognostik önemi incelendi.

Bulgular: PET/BT metabolik parametrelerine ulaşılan 52 hastanın tedavi öncesi SUV_{MAX} , SUV_{MEAN} , MTV, TLG sonuçları ile OS ve PFS ilişkisi bulunmadı. SUV_{MAX} iPET, MTV iPET, TLG iPET ve Deauville iPET sonucu pozitif olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu bulundu. Tedavi sonrası SUV_{MAX} , SUV_{MEAN} , MTV, TLG ve Deauville skoru toplam sağkalım (OS) ile ilişkili bulundu. Erken evre iyi risk grubundaki hastaların progresyonsuz sağkalımının (PFS) daha uzun olduğu bulundu. Bulky hastalığı olan hastalarda PFS olmayanlara göre daha kısa olduğu bulundu. Lenfosit sayısı $<1,33$, lenfosit yüzdesi $<\% 16,31$, nötrofil/lenfosit oranı $>4,84$, lenfosit/monosit oranı $<2,09$ olması PFS ile ilişkili bulundu. LDH, B2 mikroglobulin ve PNI değeri ile PFS arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. IPS-7, IPS-3 ve IPS-4 ileri evre hastalarda OS ile, IPS-4 OS ve PFS ile ilişkili bulundu. İleri evre hastalarda sadece IPS-4 mortalite ile ilişkili bulundu. Hastanın yaşı, B2 mikroglobulin değerinin $>2,59$ olması ve Lenfosit sayısının $<1,33$ olması ve hastanın tedaviye yanıt şeklinin sağkalım için bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu. Daha geniş hasta grupları ile verilerimizin valide edilmesi yararlı olacaktır.

Sonuç: PET/BTnin prediktif değerini artırmaya yönelik yaptığımız bu çalışmamız güncel literatür bilgileri ışığında HL’da PET metabolik parametreleri ile NLR, LMR, SI ve PNI’nin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. PET metabolik parametreleri ile incelenen inflamatuvar biyobelirteçler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamışsa da hasta sayısının artırıldığı çalışmalarla tüm evrelerde anlamlı olabilecek prognostik biyobelirteçlerin araştırılması gereklidir.



ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to investigate the importance of semiquantitative PET metabolic measurements SUV_{MAX}, SUV_{MEAN}, MTV, TLG on prognosis to correctly re-staging different subgroups of patients might be candidate for different treatment approaches with different risk characteristics. We also aimed to investigate the relationship between new inflammatory markers SII, PNI, NLR, and LMR with PET metabolic parameters to contribute to the potential biomarker research process may be meaningful in all stages alternative to IPS7 which is used in advanced stage.

Materials&Methods: A total of 142 patients (17-78) who were histopathologically diagnosed as Hodgkin's Lymphoma and least 6 months followed by the Balcalı Training and Research Hospital of Çukurova University Medical Faculty were included in the study retrospectively. Patients who has secondary malignancy and autoimmune disease are excluded. The maximum standardized uptake value (SUV_{MAX}), mean standardized uptake value (SUV_{MEAN}), metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG) and Deauville scores were obtained from pre-treatment, interim and post-treatment PET/CT of 52 patients. Systemic immune inflammation index (SII), prognostic nutritional index (PNI), neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte / monocyte ratio (LMR), lymphocyte, neutrophil, monocyte, platelet counts and lymphocyte percentage, B2 microglobulin, LDH levels were evaluated. IPS-7 and IPS-3 scores were calculated. The correlation of PET / CT metabolic parameters and inflammatory biomarkers and their prognostic significance were examined.

Results: PET / CT metabolic parameters SUV_{MAX}, SUV_{MEAN}, MTV, TLG of 52 patients were not correlated with OS and PFS before treatment. Patients with positive SUV_{MAX} iPET, MTV iPET, TLG iPET, and Deauville iPET had a worse prognosis. Post-treatment SUV_{MAX}, SUV_{MEAN}, MTV, TLG and Deauville scores were associated with overall survival (OS). Progression-free survival (PFS) was found to be longer in the early-stage favorable-risk group. Patients with bulky disease were found to have shorter PFS than those without bulky disease. Lymphocyte count <1.33, lymphocyte percentage <16.31% , neutrophil/lymphocyte ratio>4.84, lymphocyte/monocyte ratio <2.09 were found to be associated with PFS. There was no statistically significant relationship between LDH, B2 microglobulin and PNI values and PFS. IPS-7, IPS-3 and IPS-4 were associated with OS, IPS-4 was associated with OS and PFS in advanced stage patients. Only IPS-4 was associated with mortality in advanced stage patients. The patient's age >45, B2 microglobulin value> 2.59, lymphocyte count <1.33 and the patient's response to treatment were found to be independent risk factors for survival.

Conclusion: This study, which we conducted to increase the predictive value of PET / CT, is the first study comparing PET metabolic parameters with NLR, LMR, SII and PNI in HL in the light of current literature. Although there is no significant relationship between PET metabolic parameters and inflammatory biomarkers examined, it is necessary to investigate prognostic biomarkers that may be significant in all stages . It would be beneficial to validate our data with larger patient groups.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hodgkin Lenfoma (HL), klonal immunglobulin gen rearanjmanları ve somatik hipermutasyonların bulunduğu, germinal merkez B hücrelerinden köken alan bir malignitedir. Reed-Sternberg hücreleri, diğer B-hücre tümörlerinin aksine klasik B-hücre antiijenlerini (ör, CD20, B-hücre reseptörü) içermez fakat CD30 eksprese eder. HL'nin diğer bir önemli özelliği mikroçevrenin genellikle az sayıda tümör hücresi ile birlikte immün efektör hücrelerin çeşitli bir karışımından oluşmasıdır.¹ HL, tüm lenfomaların yaklaşık % 10'unu temsil eder ve mevcut tedavi modaliteleri ile 5 yıllık sağkalım oranı % 85'in üzerindedir.^{2,3} Olguların % 95'ini klasik HL (cHL), % 5'ini nodüler lenfosit predominant HL oluşturur. Modern tedavi modaliteleri ile kür oraları % 73 ile % 85 arasındadır, % 5-10 hastada primer refrakter hastalık, % 10-30 hastada erken/geç relaps gelişir. Relaps/refrakter olguların % 50'si progresif hastalık nedeniyle kaybedilir.⁴ Tedavi stratejisini belirleyen en önemli kriter hastalığın evresidir. Tedaviye yanıt şekli de progresyonsuz sağkalımı ve toplam sağkalımı öngörerek klinik fayda sağlar. Tanı anında hastalığın prognozunu belirlemek ve tedaviyi yönlendirmek amacıyla erken evre hastalarda büyük mediastinal lenfadenopati, tutulan >3 nodal bölge sayısı, B semptomları, ektranodal tutulum veya eritrosit sedimentasyon hızının ≥ 50 olması; ileri evre hastalarda ise en çok IPS sistemi kullanılmaktadır. Ancak tüm evrelerde prognostik bilgi verecek biomarkerların saptanması oldukça önemlidir.³

[¹⁸F]-Floro-Deoksi-Glukoz PET (FDG-PET) lenfomaların evrelemesinde, yeniden evrelemesinde, uygun biyopsi alanının belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve kemosensitivitenin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tanıda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yaygın kullanılan SUV_{MAX} ve SUV_{MAX} temeline dayanan Deauville skoruna ek olarak son yıllarda semikantitatif SUV_{MEAN}, metabolik tümör volümü (MTV), total lezyon glikolizis (TLG) gibi tümör yükünü gösteren PET metabolik parametrelerinin birçok solid ve hematolojik malignenside prognoz, progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalım üzerine anlamlı sonuçları olduğu bulunmuştur.^{5,6} Hodgkin Lenfomalı hastalarda PET yanıtına uyarlanmış çalışmalarda metabolik parametrelerin önemi artmaktadır. Biz çalışmamızda Hodgkin lenfomalı hastalarda TÖ PET, iPET ve TS PET görüntülerinden elde edilen metabolik parametrelerin son yıllarda kullanımı önerilen nötrofil /lenfosit oranı (NLR),

sistemik immun inflamasyon indeksi (SII), prognostik nütrisyonel indeks (PNI) gibi tümörün proliferasyon migrasyon ve sağkalımında önemi olan inflamatuvar belirteçlerle korelasyonunu incelemeyi ve bu parametrelerin prognoz üzerindeki etkisini araştırmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarih ve Epidemiyoloji

Hodgkin lenfomanın (HL) bilinen ilk tanımı ünlü İngiliz bilim insanı Thomas Hodgkin'in lenfadenopati ve splenomegalisi olan 7 vakayı tarif ettiği 1832 yılına dayanmaktadır.⁷ 1990'ların sonuna doğru Hodgkin hastalığının germinal ve post germinal merkez B hücrelerinden kaynaklanan bir malignite olduğunun anlaşılmasıyla bu antite Hodgkin Lenfoma olarak adlandırılmaya başlanmıştır.⁸ Karakteristik olarak malign hücreler, tümör kitlesinin azınlığını oluşturur ve lenfosit, eozinofil, nötrofil, histiyosit ve plazma hücrelerini içeren reaktif bir inflamatuvar çevre ile çevrilidir. Bu malign hücreler patognomonik çok çekirdekli dev hücreler veya büyük mononükleer hücrelerdir ve Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) hücreleri olarak adlandırılırlar.

HL'nın Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tanı almış lenfoma vakalarının yaklaşık % 10'unu oluşturduğu (80.500 vakanın 8260'ı) ve geri kalanının Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olduğu tahmin edilmektedir. Yıllık olarak lenfoma nedeniyle beklenen 21.210 ölümün yaklaşık 1070'i (veya % 5'i) HL ilişkilidir. HL, Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tanı konmuş kanser vakalarının yaklaşık % 0,5'ini ve tüm kanser nedeniyle ölümlerin yaklaşık % 0,2'sini oluşturur. Bununla birlikte, lenfoma, genç erişkinlerde (15-19 yaş arası) teşhis edilen en yaygın kanser olup (yeni tanıların % 21'i), bunların da neredeyse üçte ikisini HL oluşturur. Hastaların çoğu 15 ila 30 yaşları arasında teşhis edilir, hastalık 55 yaş ve üstü yetişkinlerde ikinci bir pik yapar. Hastaların yaklaşık % 56'sı erkektir.⁹ 1970'lerin ortasından bu yana HL insidansı sabit kalmıştır, ancak ölüm oranları 1975'te 100,000'de 1,3 olgudan 2014'te 100,000'de 0,3 olguya azalmıştır. Tüm tanı evrelerinde, HL tanılı hastaların göreceli 5 yıllık sağ kalımı aynı dönemde % 70'ten % 85'e yükselmiştir.¹⁰

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

HL etiyojisi tam aydınlatılamamıştır. Aile öyküsü, enfeksiyöz ajanlardan özellikle EBV, immunsupresyon, sigara etiyojide yer almaktadır.

2.2.1. EBV

Epstein-Barr virüsü (EBV), çoğunlukla tükürük yoluyla yayılan, yaygın bulunan bir gammaherpes virüsüdür aynı zamanda infeksiyöz mononükleoz nedenidir. EBV kodlanan küçük RNA'lar, yakın zamanda EBV ile enfekte olmuş hücrelerde eksprese edilen kodlayıcı olmayan RNA'lardır ve in situ hibridizasyon ile tespit edilebilirler. Gelişmekte olan ülkelerdeki HL örneklerinin çoğunda HRS hücrelerinde EBV tespit edilirken, sanayileşmiş ülkelerde EBV çok daha az sıklıkta saptanır.^{11,12} EBV-pozitif HL gelişme riski bir infeksiyöz mononükleoz atağı geçirdikten sonra anlamlı bir şekilde artar. Tahmini medyan inkübasyon süresi 4.1 yıldır. Ancak, infeksiyöz mononükleoz sonrası HL gelişme riski yaklaşık 1000'de 1 olacak şekilde düşüktür.¹³ Plazma EBV-DNA pozitifliği hem tanı anında hem de tedavinin 6 aylık takibinde bağımsız bir tedavi başarısızlığı göstergesidir.¹⁴

2.2.2. İmmüsupresyon

Çeşitli tıbbi koşullarda immüsupresyon, HL riskini arttırır. HL insidansı, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan popülasyonda, genel popülasyondan anlamlı derecede yüksektir. Yüksek derecede aktif antiretroviral tedavinin (HAART) ortaya çıkışı, dolaylı olarak HIV ile enfekte hastalarda HL oranlarının artmasına neden olmuştur. HL ile HIV enfekte bireylerde Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu arasındaki güçlü ilişki ve immüsupresyonun etkisi bu durumu açıklayabilir.¹⁵

HL insidansı, solid organ transplantı sonrası, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz ve ülseratif kolit gibi hastalıklarda da artmaktadır.¹⁶

2.3. Tümör Biyolojisi

Hem klasik HL (cHL) hem de nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL), HL şemsiyesi altında kategorize edilmiştir. Her iki HL alt tipindeki malign hücreler Hodgkin/ Reed-Sternberg (HRS) hücreleridir. Her ne kadar cHL ve NLPHL'nin HRS hücreleri, belirli tümörögenез mekanizmalarını (örn., NF-kB yolak aktivasyonu) paylaşırlar da bunlar ayrıca immünfenotip, spesifik genetik anormallikler ve tümör büyümesi ve sağkalımında immün kaçış mekanizmalarının rolü açısından farklılık gösterir. Her iki HL alt tipinde de, lenf düğümünün normal mimarisi, büyük malign

olmayan bir enflamatuvar hücre popülasyonu ve değişken derecede fibrozis ile karışık malign HRS hücreleri ile işgal edilmiştir.⁸ cHL, neredeyse diğer tüm kanserlerin aksine, tümör kitlesinin sadece küçük bir kısmını (~% 1) temsil eden malign HRS hücrelerinin varlığı ile karakterize edilir. Hücresel infiltratın büyük çoğunluğunu (~% 99), protümör bir mikroçevre (TME) oluşturan farklı bağışıklık hücreleri (örneğin; fibroblastlar, lenfositler, makrofajlar, eozinofiller) oluşturur.¹⁷ Reaktif enflamatuvar hücreler, HRS hücrelerinden gelen sinyallerden etkilenir; sırayla, enflamatuvar hücreler HRS hücrelerinin büyümesini destekler ve değişken stromal reaksiyonları indükler (örneğin, fibroblastların aktivasyonu ve kollajen birikimi). Her ne kadar önemli sayıda konağa ait bağışıklık hücresi olsa da HRS hücreleri ve özellikle infiltre makrofajlar gibi bazı enflamatuvar hücreler tarafından eksprese edilen immünsüpresif faktörler nedeniyle HRS hücrelerini elimine etmekte etkisizdirler.

HL çeşitli patolojik mekanizmaların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu mekanizmalar; 1) Maturasyonunu gerçekleştirmekte olan B lenfositlerini transforme eden mutasyonlar (kromozom 9p band 24.1 ilişkili gen amplifikasyonu JAK2, JMJD2C, PDL1 ve PDL2 deregülasyonuna neden olur), 2) HRS hücrelerinin inflamatuvar hücreleri etkileyen aberran otokrin ve parakrin sinyalizasyonu (NF-kB aktivasyonu, JAK-STAT, NOTCH, TNF yolları HRS hücrelerinin proliferasyonunu ve sağkalımını destekler), 3) Malign hücrelerin immün kaçış mekanizmalarıdır (PD-1 ligandlarında gen amplifikasyonu (PDL-1 ve PDL-2) veya kromozom 9p24. Polizomisi).¹⁸

Carey ve arkadaşları tümör-asosiy makrofajların (TAM), cHL'de programlanmış ölüm 1 ligandını (PD-L1) eksprese eden kantitatif baskın hücre tipini temsil ettiğini ve malign HRS hücreleri için uygun bir mikroçevre oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermiştir. Önemli olarak, PD-1'e eşlenik bir ligand olan doku-asosiy PD-L1'in çoğunun, TAM'a sınırlı olduğunu ve HRS hücrelerinin PD-L1 ekspresyonunu arttırdığını bulmuşlardır. Bu bulgu, makrofajların, malign HRS hücreleri için immün koruyucu bir nişin oluşumuna belirgin bir katkısı olduğunu göstermektedir.¹⁹ Yakın zamanda yapılan çalışmalar, TME'nin spesifik bileşiminin, tedavi sonuçları ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Spesifik olarak, artmış TAM sayısının, birçok çalışmada standart kemoterapiden sonra daha kısa sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir.²⁰ TME'nin biyolojik ve klinik önemi, TME'nin çeşitli bileşenlerini ve hücreler cross-talk bölgesini hedef alan yeni terapötik yaklaşımlarla vurgulanmaktadır. En belirgin şekilde, cHL'deki

ME hedeflemesi ile ilgili heyecan, programlanmış ölüm 1 (PD-1) reseptör aksını hedefleyen kontrol noktası inhibitör terapisine etkileyici objektif yanıt oranları (ORR) ile beslenmiştir. Diğer kanserlerin aksine, cHL’de anti-PD-1 terapötik antikorları nivolumab ve pembrolizumab ile tedavi edilen relaps hastalığı olan hastalarda ORR % 60’ı aşmıştır.²¹ Bununla birlikte, kontrol noktası inhibitörlerinin tam etki mekanizması ve özellikle cHL’deki olumlu yanıt oranı sadece kısmen anlaşılmıştır.

2.4. Sınıflandırma

HL, morfolojik ve immünohistokimyasal olarak Klasik HL (cHL) ve Nodüler Lenfosit Predominant HL (NLPHL) adı verilen iki gruba ayrılmıştır.²² Vakaların % 95’i agresif neoplazm olarak davranan cHL’dir. Yeni tedavilerin gelişmesiyle histolojik alt tiplerin sağkalıma etkisi oldukça azalmıştır.

2.4.1. Klasik Hodgkin Lenfoma

cHL morfoloji, HRS hücre miktarı ve arka plan infiltrata göre 4 histolojik alt tipe ayrılır. cHL’nin tüm alt tiplerinde malign HRS hücresi, CD15-pozitif, CD30-pozitif ve CD45-negatif bir karakteristik immünofenotipik patern sergiler.

2.4.2. Noduler Sklerozan cHL

Nodüler sklerozan cHL (NSCHL), en yaygın alt tiptir ve gelişmiş olan ülkelerde cHL vakalarının yaklaşık % 70’ini oluşturur ve bant oluşturunca sklerozun enflamatuar arka planında neoplastik lakuner tip HRS hücreleri ile karakterizedir. Mediastinal adenopati vakaların % 80’inde görülür ve hastaların yaklaşık yarısında bulky lenf nodları (> 10 cm çapında) bulunur.²³ NSCHL Epstein-Barr virüsü ile daha az ilişkilidir ve diğer cHL türlerinden daha iyi prognoza sahiptir.²²

2.4.3. Mikst Selüler cHL

Mikst selüler cHL (MCCHL) Amerika Birleşik Devletleri’nde cHL’nin % 20 ila % 25’ini oluşturur, ancak HIV enfeksiyonu olan hastalarda ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülür. Patoloji örneklerinde HRS hücreleri, sklerozan fibrozis olmayan diffüz, mikst, enflamatuar bir arka plana dağılmıştır. Epstein-Barr kodlanmış latent

membran proteini 1 ve EBV küçük nükleer RNA transkriptleri, NSCHL'den çok daha sık (yaklaşık olarak vakaların % 75'i) eksprese edilir.²⁴

2.4.4. Lenfosit Zengin cHL

Lenfosit zengin cHL, tüm cHL'nin yaklaşık % 5'ini içerir; örnekler, küçük lenfositlerin nötrofil ve eozinofil içermeyen nodüler veya diffüz hücresel arka planında dağılmış HRS hücrelerinden oluşur. Hastalar bulky mediastinal tutulum olmaksızın periferik lenfadenopatiye sahip olma eğilimindedir ve genellikle erken evrede tanı alır. Tedavi sonuçları, nadir tedavi başarısızlığı ile birlikte modern kombinasyon kemoterapi rejimleri kullanılarak mükemmeldir.²⁵

2.4.5. Lenfosit Fakir cHL

Lenfosit-fakir cHL, gelişmiş ülkelerde nadir görülen cHL alt tipi olup, vakaların <% 1'ini oluşturur. Tümör örnekleri HRS hücreleri tarafından diffüz infiltredir ve önemli bir reaktif inflamatuvar infiltrat içermez. Genellikle HIV enfeksiyonu ile birlikte görülür ve diğer cHL alt tipleri ile karşılaştırıldığında daha agresif bir hastalık seyrine sahiptir.²⁶

2.4.6. Noduler Lenfosit Predominant HL

NLPHL çoğu durumda ılımlı bir biyolojiye sahiptir. NLPHL'nin anahtar morfolojik özelliği HRS hücrelerinin atipik bir varyantı olan lenfositik ve histiyositik hücre (L&H) veya L&H varyantı bulunmasıdır. Bu hücreler zaman zaman 'popcorn' hücre olarak adlandırılır. cHL'nin akut ve kronik inflamatuvar hücreleri içeren polimorf arka planının aksine küçük B lenfositleri, foliküler dentritik hücreler ve foliküler CD57+ T lenfositlerinden oluşan bir arka plana sahiptir. Nodüler yapı hakimdir ve cHL'da olduğu gibi fibrozis bulunmaz.²⁷ EBV ile ilişkisi cHL'nin aksine yoktur. cHL'de HRS hücreleri CD15-pozitif, CD30-pozitif, CD45-negatif bir ekspresyon paternine sahipken L&H hücreleri CD15-negatif, CD30-negatif, CD45-pozitif germinal merkez B hücreleridir ve her zaman CD20 eksprese eder. Erkek baskınlığı (% 75) ile birlikte güçlü aile risk mevcuttur. Finlandiya'da yapılan bir çalışmaya göre hastaların birinci derece akrabalarındaki standardize insidans oranı 19'dur.^{28,29}

2.5. Klinik ve Tanı

Yaygın prezantasyon şekli aylar içinde büyüyen ağrısız lenfadenopatidir. En sık görülen üç hastalık bölgesi; mediastinal tutulum, sol veya sağ servikal lenfadenopati hastaların yaklaşık % 60'ında görülür. Diğer bölgeler sıklık sırasına göre splenik, aksiller, abdominal, hiler veya inguino-femoral bölge olarak sıralanır. Mediastinal kitleler tanıdan önce oldukça büyük boyutlara ulaşabilir: Bulky hastalık tanımı tümör transvers çapının >10 cm olması ile tanımlanır ve erken evre hastalıkta kötü prognoz göstergesidir. B semptomları -ateş, gece terlemesi, son altı ayda vücut ağırlığının>% 10'unun açıklanamayan kaybı- ileri evre ve bulky hastalıkta siktir ve prognostik öneme sahiptir, bu nedenle evreleme sistemi içerisinde yer alır. Halsizlik, pruritus, alkol alımı ile tetiklenen ağrı bulunabilir. Muayenede belirgin bir cilt patolojisi olmaksızın ağır ve sürekli pruritus, topikal ve sistemik ajanlara dirençli olabilir ve klinik olarak gizli HL varlığının erken bir belirtisi olabilir.³⁰

Lenf nodunun eksizyonel biyopsisi (veya daha az sıklıkla tutulan ektranodal bölge veya kemik) kesin tanıyı koymak için tercih edilir. Zaman zaman kor biyopsiler yeterli olabilir; ancak daha küçük biyopsi örnekleri sıklıkla kesin tanı için yetersiz kalır ve HRS hücreleri küçük örneklerde bulunmayabilir, genel yapının değerlendirmesi suboptimal kalabilir. Bu nedenle ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmez.

2.6. Evreleme

Ann Arbor evreleme sistemi Cotswold modifikasyonu ile birlikte 1989'dan beri HL evrelemesinde kullanılmakla birlikte karaciğer biyopsisi, laparotomi, kemik iliği trefin biyopsi gibi artık kullanılmayan prosedürleri de içermektedir.³¹ Florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)- bilgisayarlı tomografi (BT) HL'da yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. 2009'da Fransa, Deauville kentinde yapılan uluslararası bir toplantıda HL'da PET yorumlama için basit ve tekrarlanabilir bir kriter üzerinde konsensüs oluşmuştur (Tablo 1). Ortaya çıkan 5-nokta Deauville skalası interim PET bulgularına dayanan risk-adapte tedavinin yolunu açmış daha sonra PET-BT'nin primer evreleme ve tedavi sonundaki rolünün oluşmasını sağlamıştır.³² 2014 yılında Lugano sınıflaması lenfoma evrelemesini modernize etmiş ve FDG PET-BT standart evrelemeye resmi olarak dahil edilmiştir ve kemik iliği biyopsisi rutin evrelemeden kaldırılmıştır. Ann Arbor terminolojisinin bir

modifikasyonu hastalık yayılımının anatomik dağılımı için kullanılmış, fakat tedavi yönetimi hastaların sınırlı evre (Evre I ve II, nonbulky), veya ileri evre (Evre III veya IV) olması baz alınarak yönlendirilmiştir. Evre II bulky hastalık bu sınıflamada histoloji ve diğer prognostik özelliklerine göre sınırlı veya ileri evre olarak kabul edilir (Tablo 2).^{33,34}

Tablo 1. Deauville kriterleri

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

Tablo 2. Hodgkin Lenfoma evrelemesi (Ann Arbor klasifikasyonunun Lugano revizyonu)

Evre	Tutulan bölge
Erken evre iyi risk	
I	Bir lenf nodu bölgesi tutulumu
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla nodal tutulum
Erken evre kötü risk	
I/II	Erken evre ve ek risk faktörleri varlığı (risk faktörleri çeşitli çalışma gruplarınca farklı tanımlanmıştır)
İleri evre	
II Bulky	Tek nodal kitle, >10 cm veya transtorasik çapın 1/3 ünden büyük
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu, diyaframın tek tarafıyla birlikte dalak tutulumu
IV	Ekstralenfatik tutulum (ör; akciğer, karaciğer veya iskelet tutulumu)
A ve B eki	B semptomlarının (ateş, gece terlemesi, tanıdan 6 ay öncesine total vücut kitlesinin açıklanamayan ve $>10\%$ kaybı) yokluğu veya varlığına göre A veya B harfi evreleme sonuna eklenir

2.7. Prognostik Alt Gruplar

Güvenilir risk faktörlerinin tanımlanması, hastalığın seyri boyunca tedaviyi yönlendirmek için çok önemlidir. Hem klinik hem de biyolojik faktörler HL prognozunda yer almıştır ve sıklıkla risk gruplarını ayırt etmek için prognostik skorlarda kullanılmaktadır. Eksik veya fazla tedaviyi önlemek için, hastalar genellikle yalnızca klinik risk faktörlerine dayanarak, birinci basamak tedavide üç risk grubundan birine girer. Erken evre iyi risk grubu; evre I-II kötü risk faktörü olmayan hastalardan, erken evre kötü risk grubu; evre I-II ve büyük mediastinal adenopati, tutulan >3 nodal bölge sayısı, B semptomları, ekstranodal tutulum veya eritrosit sedimentasyon hızının

≥ 50 olması gibi kötü risk faktörlerinden birini taşıyan hastalardan, ileri evre hastalık grubu evre III-IV hastalardan oluşur.³

Erken evre HL hastalarında kötü prognostik faktör olan mediastinal bulk, en sık mediastinal kitle oranı (MMR) kullanılarak ölçülür.³⁵ MMR, kitlenin maksimum genişliğinin ve maksimum intratorasik çapa oranıdır. MMR 0.33'ten büyük olan herhangi bir kitle, bulky hastalık olarak tanımlanır. Bu tanımlama en sık Kuzey Amerika'da ve ayrıca Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) tarafından kullanılır. Bir başka bulk tanımı, çapı 10 cm veya daha büyük olan herhangi bir tek nod veya nodal kitledir. Ann Arbor evreleme sisteminin Cotswolds modifikasyonuna göre bulky hastalık, bir postero-anterior göğüs radyografisinde T5-T6 aralığında toraksın internal transvers çapının üçte birini aşan mediastinal kitle olarak tanımlanır.³¹ Bu tanımlama Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) tarafından kullanılır.

Erken evre kötü risk grubunun oluşturulması, büyük ölçüde EORTC, GHSG ve Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCIC) tarafından yürütülen klinik çalışmalardan elde edilen olumsuz prognostik grupların tanımına dayanmaktadır.^{36,37} Evre I-II hastalık için NCCN kötü risk faktörleri; bulky mediastinal kitle (MMR > 0.33) veya bulky kitle > 10 cm, B semptomlarının mevcudiyeti, ESR ≥ 50 ve >3 nodal hastalık bölgesi olmasıdır (Tablo 3).³

Hasenclever ve Diehl 1998 yılında ileri evre cHL'lı (evre III – IV) 5000'den fazla hastayı değerlendirerek, her biri sağkalım oranlarını yılda % 7 ila % 8 oranında azaltan 7 kötü prognostik faktör tanımlamıştır (Tablo 3). Uluslararası Prognostik Skor (IPS) tanı anındaki kötü prognostik faktörler ile belirtir. IPS klinik yönetimin belirlenmesine yardımcı olur ve evre III ve IV hastalıkta prognostik öneme sahiptir.³⁸

Tablo 3. Evre I-II Klasik Hodgkin Lenfoma hastaları için kötü risk faktörleri

Risk Faktörü	GHSG	EORTC	NCCN
Yaş		≥ 50	
Histoloji			
ESR ve B semptomu	A ise >50; B ise >30	A ise >50; B ise >30	≥ 50 veya herhangi bir B semptomu
Mediastinal kitle	MMR > 0.33	MTR > 0.35	MMR > 0.33
Nodal bölge sayısı	>2	>3	>3
Ekstranodal lezyon	Var		
Bulky			>10 cm

GHSG = German Hodgkin Study Group, **EORTC** = European Organization for the Research and Treatment of Cancer, **MMR** = Mediastinal mass ratio, mediastinal kitlenin maksimum genişliği/maksimum intratorasik çap, **MTR** = Mediastinal thoracic ratio, mediastinal kitlenin maksimum genişliği /T5-T6 aralığında maksimum intratorasik çap.

Tablo 4. Uluslararası Prognostik Skor (IPS7) (İleri evre hastalık)

Albümin < 4g/dL
Hemoglobin <10.5 g/dL
Erkek
Yaş ≥ 45
Evre 4 hastalık
Lökositoz (Beyaz küre sayısı ≥ 15000 /mm ³)
Lenfositopeni (Lenfosit sayısı ≤ Beyaz küre sayısının % 8'i ve/veya lenfosit sayısı <600/mm ³)

2.8. Tedavi

HL tedavisinde kullanılan ajanlar tabloda listelenmiştir (Tablo 5).³

Tablo 5. HL tedavisinde kullanılan ajanlar

cHL		
ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, ve dakarbazin) ± ISRT (tutulan bölge RT)		
eBEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prednizon) sonrası ABVD ± ISRT		
Stanford V (doksorubisin, vinblastin, mekloreタミン, etoposid, vinkristin, bleomisin ve prednizon)		
Escalated BEACOPP		
ABVD sonrası Escalated BEACOPP, ISRT ile		
Brentuximab vedotin + AVD (doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin)		
NLPHL		
ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, ve dakarbazin) + rituximab		
CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) + rituximab		
CVP (siklofosfamid, vinblastin, prednizolon) + rituximab		
Rituximab		
Relaps veya Refrakter Hastalık		
	İkinci basamak seçenekler (alfabetik sıra ile)	İkinci basamak sonrası (alfabetik sıra ile)
cHL	Brentuximab vedotin	Bendamustine
	Brentuximab vedotin+ bendamustine	C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)
	Brentuximab vedotin + nivolumab	Everolimus
	DHAP (dexamethasone, cisplatin, high-dose cytarabine)	GCD (gemcitabine, carboplatin, dexamethasone)
	ESHAP (etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin)	Lenalidomide
	Gemcitabine/bendamustine/vinorelbine	MINE (etoposide, ifosfamide, mesna, mitoxantrone)
	GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin)	Mini-BEAM (carmustine, cytarabine, etoposide, melphalan)
	ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)	Nivolumab
	IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine)	Pembrolizumab
NLPHL	R (rituximab) + DHAP	
	R + ESHAP	
	R + ICE	
	R + IGEV	

2.9. Görüntüleme Yöntemleri

HL hastalarında tedavi öncesinde ve tedaviye yanıt sürecinde uygun değerlendirme, hastaların optimal yönetimi için kritik öneme sahiptir. Hastalığa ait bilgi birikiminin artması, yeni prognostik faktörlerin ortaya çıkması ve tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile eski sistemlerin güncellenmesi ihtiyacı doğmuştur. Lenfomada görüntüleme, son birkaç on yılda büyük ölçüde gelişmiştir. Teknoloji, eskimiş lenfanjiyogramdan intravenöz piyelogram, ultrason, karaciğer-dalak radyonüklid taramasına, bilgisayarlı tomografi (CT) ve manyetik rezonans (MRI) görüntülemeye^{34,39} PET/BT, PET/MRI gibi hibrit sistemlere kadar evrilmiştir.

2.9.1. Ultrasonografi

Servikal, aksiller ve inguinal bölgeler gibi yüzeysel alanlarda ve derin yerleşimli lezyonlarda endoskopik olarak biyopsiye kılavuzluk etmesi amacıyla kullanılır. Abdominal bölgede de özellikle hepatik görüntülemede kullanılmakta olup görüntüleme sırasında meteorizm ve abdominal yağlanma derecesinin sonuçlar üzerinde belirgin değişikliklere neden olmasından dolayı, bu bölgede ultrasonografinin tanısal değeri düşüktür.⁴⁰

2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Modern multidetektör sıralı BT tarayıcılar ile boyun, toraks, abdomen ve pelvis yaklaşık 1 mm uzaysal rezolüsyon ile 25 saniyede taranabilmektedir. Bu alanlar için uygulanacak BT görüntülemenin her biri hastaya 20-25 mSv doz radyasyon vermektedir. HL'nın hem nodal hem de ektranodal tutulumu BT ile teşhis edilebilir. Baş/boyun, toraks, abdomen ve pelvisi içeren BT incelemesi lenfoma evrelemesinde kullanılabilir. Lenf nodu tutulumu boyut kriterine göre belirlenir. Genel olarak kısa aksı >1cm olan lenf nodları BT'de patolojik olarak tanımlanır. Ancak, lenfomalarda kısa aks ölçüsünden bağımsız olarak en uzun transvers boyutu>1.5 cm lenf nodları büyümüş kabul edilir. En uzun boyutu 1.1 ile 1.5 cm arasındaki lenf nodlarında kısa aks >1cm ise büyümüş kabul edilir.⁴⁰ HL rutin evrelemesi ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde sadece PET-BT kullanımı önerilse de özellikle lenf nodlarının boyutlarının daha net bilinmesinin gerektiği bilimsel çalışmalarda, barsak segmentlerinin lenfadenopati ile

ayrımında, santral/mediyastinal vasküler yapılardaki kompresyon/tromboz tespitinde kontrastlı BT evrelemeye eklenmelidir. Radyasyon planlamasında da kontrastlı BT tercih edilir. Hastalık kontrolünün kür olasılığından daha önemli olduğu multiple relapslarda tedaviye yanıt değerlendirmesinde BT tercih edilebilir.³³ Yakın zamanda PET-BT'nin tedaviye yanıt değerlendirmesinde kazandığı ilgi dolayısıyla Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) FDG-tutan lenfomaların evrelemesine kontrast genişletilmiş BT (CECT) nin eklenmesini hangi yöntemin tedavi yanıtını daha iyi gösterdiğine yönelik bazal bir görüntüleme elde etmek amacıyla önermektedir.⁴¹

2.9.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI, belirli organların (örneğin, beyin, karaciğer) tutulumunu karakterize etmek için PET-pozitif lezyonların anatomik olarak görüntülenmesinde kullanılır. cHL'nin santral sinir sistemi (SSS) tutulumu veya paraneoplastik nörolojik sendromlar ile uyumlu nörolojik bulguları olan hastalar, SSS (gadolinyumlu ve olmayan) MRI ile değerlendirilmelidir. Nörolojik bulguları olan hastalarda, lomber ponksiyon yapılarak sitolojik inceleme yapılmalıdır. Birçok hastanın genç yaşta HL tanısı alması, tedavi ve postremisyon takip boyunca çok sayıda görüntülemeye ihtiyaç duyması nedeniyle radyasyon maruziyeti olmayan tüm vücut MRI'nin (WB-MRI) takipte kullanılması gündemdedir. Brenner ve arkadaşlarının yayınladığı güncel bir çalışmada 35 yaşından genç lenfoma hastalarının 10 yıllık toplam sağ kalımları >% 90'dır (<24 yaşında hastalar için % 94.7, 25-35 yaşları arasındakiler için % 89.4).⁴² Bu uzun yaşam süresine rağmen NCCN rehberleri lenfoma hastalarının evreleme ve takibinde PET-BT önermektedir.³ Bu tanıdan sonraki ilk iki yıl içinde ortalama 6-9 PET çekilmesi demektir. Uzun yaşam beklentisi olan genç hastalarda bu iyonize radyasyon dozu belirgin şekilde yüksektir. Mayerhoefer ve arkadaşları tarafından 140 hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada, Diffüzyon genişletilmiş (DWI) WB-MRI, FDG-PET/BT ve kontrastlı BT ile benzer tanısal değer sergilemiştir (43). Görüntüleme tekniğinin seçiminin gerekçelendirilmesinde, lenfoma hastalarının hem evrelendirilmesi hem de takibi için PET taramalarına göre WB-MRG'nin benzer tanısal değerinin artan kanıtları göz önüne alınmalıdır.

Entegre sistemler kullanılarak oluşturulan PET/MRI hibrit görüntüleme yönteminin klinik pratiğe sunulması bilgisayarlı tomografiden kaynaklanan iyonize

radasyon dozunun elimine edilerek toplam radyasyon dozunun düşürülmesi olasılığını doğurmuştur. PET/MRI ve PET/BT'yi karşılaştıran çalışmalar manyetik rezonans görüntülemenin yumuşak doku ve kemik iliğinde yüksek kontrast rezolusyonu avantajını PET kayıtları ile kombine ederek kullanmanın PET/BT'nin görüntüleme kalitesiyle benzer özellikte olduğunu ortaya koymaktadır. Hızlı PET/MRI, lenfoma hastalarının tanısal çalışmasında PET/BT'ye güçlü bir alternatif olarak hizmet edebilir.^{44,45} Ancak; PET/MRI, lenfoma evrelemesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde henüz kılavuzlarda yer almamaktadır.

2.10. FDG PET/BT

PET, temel olarak, endojen bileşiklerin analogları olan veya spesifik moleküler hedefler için yüksek afiniteye sahip olan radyoaktif-etiketli ligandların enjeksiyonu yoluyla çeşitli fizyolojik işlemler için yüksek hassasiyet sağlayan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir. Her ne kadar birçok radyofarmasötik madde normal ve hastalık koşullarında bir dizi uygulama için geliştirilmiş olsa da klinik için sadece birkaçı onaylanmıştır ve bunlardan en baskın olanı glukoz analogu olan F18-florodeoksiglukozdur (FDG). FDG, vücut tarafından glukozu benzer şekilde muamele edilir ancak bir hidroksil grubu yerine florin yerleştirilmesi nedeniyle glikolizin heksokinaz ile fosforilasyon basamağında hücre içine hapsedilir (metabolik kapan) ve glikolitik yoldan ilerleyemez. FDG ve glukoz, plazmadaki oranlarına bağlı olarak hücrelere taşınmak için rekabet ettiğinden, FDG'yi uygulamadan önce hastayı aç bırakarak kan glukoz konsantrasyonlarını bazal seviyeye düşürmek faydalıdır. Ek olarak, FDG'nin iskelet ve kalp kası içine sürülmesini önlemek için insülin seviyeleri bazal düzeyde olmalıdır. Malign dokuya uptake artışı yalnızca proliferasyonun artan metabolik talebi nedeniyle değil, aynı zamanda tümör hücrelerinin genel olarak yeterli oksijen varlığında bile tüketilen aynı miktarda glukoz için aerobik glikolizden daha az ATP sağlayan anaerobik glikolizi tercih etmesiyle olur. Bu durum, Warburg etkisi olarak da bilinir.⁴⁶

Her ne kadar FDG PET, çok çeşitli kanser türlerine karşı oldukça hassas olsa da genellikle sınırlı yapısal bilgi sağlar, daha az uzaysal çözünürlüğe sahiptir ve ılımlı bir iyonize radyasyon dozu (~ 10 mSv) içerir. Normal ve normal benzeri tutulum ile yüksek FDG alımına neden olabilecek enfeksiyon ve inflamasyon gibi diğer patolojik durumları

ayırt etmek bazen zor olur. Benzer şekilde, benign primer parotis tümörleri ve tiroid adenomları gibi benign lezyonlar, yüksek fokal tutulum gösterebilir.⁴⁷

PET/BT'nin ortaya çıkması, sadece PET'e kıyasla hem duyarlılığı hem de özgüllüğü artırırken, tutulum lokalizasyonlarına yönelik oldukça gelişmiş anatomik detaylar sağlamıştır.⁴⁸ Bu yaklaşımda, PET ve BT sistemleri, tek bir tarayıcı köprüde birbirine bitişiktir ve aynı hasta yatağını paylaşır, BT'den gelen ayrıntılı yapısal görüntüler ile PET'ten gelen fonksiyonel veriler arasında yazılımın çekirdek düzenlemesi gerekmeden yüksek derecede bir uyumlama söz konusudur. Ayrıca BT, PET'teki gama ışını atenüasyon düzeltmesi (fotonların değişik doku katmanlarından geçerken kaybettiği enerjileri hesaplamak ve düzeltmek) için hızlı ve doğru bir yöntem sağlar. PET / BT güncel klinik standarttır ve başlangıç evrelemesi, tedavi yanıtı, nüksün takibi ve prognostik amaçlar için kullanılır. PET gibi bir moleküler görüntüleme, anatomik değişikliklerden daha hızlı bir zaman ölçeğinde meydana gelen metabolik değişiklikleri yansıtabildiğinden, kanser ilaçlarının geliştirilmesinde paha biçilmez bir araç haline gelmiştir.⁴⁸

PET/BT'nin bir dezavantajı, BT'nin PET işlemine radyasyon dozu eklemesidir, bu da ılımlı bir radyasyon dozu içermektedir.⁴⁹ Aslında, sadece BT bölümünden alınan doz, PET radyofarmasötik ile elde edilen dozun katları olabilir. Bu nedenle, her zaman gerekli olmayan tamamen tanısal BT ile karşılaştırıldığında radyasyon maruziyetini azaltan düşük doz BT protokolleri geliştirilmiştir.⁵⁰ BT'nin diğer bir kısıtlılığı, baş ve boyun, kas-iskelet sistemi ve pelvik bölgelerdeki yapıların yeterli değerlendirmesini engelleyebilen zayıf yumuşak doku kontrastıdır.

PET/BT'nin HL'daki istisnai performansı, büyük olasılıkla, neoplastik olmayan enflamatuar immün hücrelerin oluşturduğu mikroçevreye (ME) gömülü azınlık neoplastik HRS hücreden oluşan HL'nın kendine özgü mimarisinden kaynaklanmaktadır. Sitokin üretiminin aracılık ettiği malign ve ME hücreleri arasındaki sürekli iletişim, HRS hücrelerinin gelişimi ve hayatta kalması için hayati öneme sahiptir.⁵¹ HRS hücreleri aynı zamanda, in vitro kültürlerde gösterilen ME hücrelerinin metabolizmasını yeniden programlayarak yüksek FDG alımlarına yol açar.⁵² Tedavi sırasında HRS hücrelerinin hem kemokin üretimi hem de glikolitik aktivitesi aniden kapatılır, tümörün hızla PET negatif olmasını sağlar.⁵³ Bu “on-off” fenomende, ME hücresi bir sinyal kuvvetlendirici olarak çalışır: kemoterapiye dirençli hastalıkta ME

hücreleri yüksek metabolik aktiviteyi sürdürürler veya bunun tersi olur, HRS hücrelerinin ölümü durumunda etkisiz hale getirilirler, bu durum FDG-PET'in prognostik ve prediktif bir araç olarak dramatik doğruluğunu sağlar.

2.10.1. PET/BT Metabolik Parametreleri

PET/BT görüntülerinin incelenmesi ve yorumlanması rutin kullanımda, zemin aktiviteye göre artmış tutulum gösteren odakların değerlendirilmesi şeklindedir. Çoğunlukla görsel değerlendirme, SUV'un kullanıldığı semikantitatif değerlendirme ile doğrulanmaktadır. Çünkü birçok tümör tedavi sonrası gözle görülebilir tutulum göstermeye devam etse bile, metabolizmasının azalması iyi bir yanıt göstergesidir.⁵⁴

PET görüntülerinde kullanılan semikantitatif parametreler çeşitli biyolojik ve teknolojik faktörden etkilenebilmektedir. Radyofarmasötik enjeksiyonu sırasındaki kan glikoz ve insülin düzeyi, enjeksiyondan sonra görüntüleme için geçen süre, vücut kitle indeksi, enjeksiyonun kalitesi, ilgi alanı (ROI) büyüklüğü, kullanılan rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltme teknikleri, solunum artefaktları, PET görüntüsünün piksel boyutu ve parsiyel volüm efekti SUV ölçümünü etkileyen en önemli faktörlerdir.⁵⁵ Tümör tanımlama yöntemlerinin performansı büyük ölçüde tümörün şekline ve boyut sinyaline ve arka plan oranına bağlıdır, bu da her hastaya uyan bir algoritmanın tanımlanmasını çoğunlukla imkansız hale getirir. SUV_{MAX} kullanımındaki en önemli zorluklardan biri, tümör heterojenitesi ve görüntü gürültüsünden önemli ölçüde etkilenebilir çünkü tek bir vokselde ölçülmektedir. Bu faktör, SUV_{MAX} değerlerinde yüksek bir dalgalanmaya yol açar. Sonuç olarak, tekrarlanan tümör SUV_{max} ölçümleri % 5 ila % 30 arasında bir yanlışlık (bias) gösterebilir. Yapılan birçok çalışmada teknik detaylara dikkat gösterildiğinde, SUV'un yüksek oranda çalışmalar arası tekrarlanabilir olduğu % 20'den az hata payı ve % 95 güven aralığı ile gösterilmiştir.⁵⁶

$SUV(\mu Ci/gr) = \text{ilgi alanı içindeki radyoaktivite konsantrasyonu (kBq/mL) / enjekte edilen radyoaktivite konsantrasyonu (kBq) / gram cinsinden vücut ağırlığı.}$

SUV değeri, enjekte edilen radyoaktivite vücutta homojen bir şekilde dağıldığı kabul edilirse, radyoaktivite miktarı ve vücut ağırlığından bağımsız olacak şekilde 1 olmalıdır.⁵⁷ Gerçekte, FDG vücutta eşit olarak dağılıma uğramaz. Örneğin; özellikle açlıkta az miktarda FDG yağ dokusuna gider ve bu dokularda düşük SUV değeri (<1) saptanır. Özellikle akciğerde SUV değeri 2,5'in üzerinde olan lezyonların malign olma

olasılığı daha yüksektir. Ayrıca yüksek SUV değeri yüksek proliferatif aktivitesi olan agresif maligniteleri düşündürmektedir ve genellikle prognoz ile ters orantılıdır.

Maksimum SUV (SUVmaks) klinik pratikte en çok kullanılan parametredir. Ortalama SUV (SUVmean) tümör çevresinden çizilen ilgi hacmi (volume of interest) içerisindeki ortalama piksel değerini yansıtır. Ayrıca son zamanlarda PET görüntülerinde tümör miktarının belirlenmesi amacıyla metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi bazı volümetrik parametreler kullanılmaya başlanmıştır.⁵⁸ MTV, lezyon çevresinden çizilen ROI ile ölçülen üç boyutlu total volümü göstermektedir. TLG ise MTV ile SUVmean değerlerinin çarpımından elde edilmektedir ve birlikte metabolik tümör yükünü gösteren parametreler olarak bilinmektedirler.⁵⁹

2.11. FDG PET/BTnin Hodgkin Lenfomadaki Yeri

2.11.1.Tedavi Öncesi Değerlendirme

2.11.1.1. Evreleme

PET / BT, HL evrelemesi için kontrast genişletilmiş bilgisayarlı tomografiden (CECT) daha iyi bir seçenektir. CECT'yi PET ile karşılaştıran ilk çalışmaların çoğunda FDG-PET tek başına kullanılmıştır, ancak iki çalışmada PET BT tarayıcılarla tam olarak entegre edilmiştir. Sonuçlar CECT taramasına göre eşit bir özgüllük ile birlikte PET / BT duyarlılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. PET/BT ile hastaların yaklaşık % 18'inde evrede artış olmakla birlikte sadece % 5 hastada evrede düşüş olmuştur.^{60,61}

Histopatolojik tanının yapılmadığı durumlarda biyopsi için en uygun / erişilebilir bölgeyi seçmek için PET kullanılabilir. Ekstranodal hastalık bölgeleri genellikle FDG avid'tir, ancak bazı durumlarda ek görüntüleme, hastalık bölgelerinin tanımlanması veya karakterizasyonu için yararlı olabilir (Pulmoner ve SSS tutulumu için sırasıyla BT ve MRG).⁶²

PET/BT evrelemede kullanılıyorsa kemik iliği tutulumunu saptamak için rutin kemik iliği biyopsisinin (KİB) gerekliliği çeşitli araştırmalarla sorgulanmıştır.⁶³ 454 HL hastasını içeren geniş çalışmada PET/BT'de fokal iskelet tutulumu gösteren % 18 oranına karşın, sadece hastaların % 6'sında KİB pozitif sonuçlanmıştır. KİB pozitif olan

hiçbir Evre I ve II hastanın tedavisi KİB ile değişmemiştir. KİB pozitif olan hastaların yalnızca % 1'i PET/BT ile negatif yorumlanmıştır.⁶⁴ Dokuz çalışmadan 955 hastayı içeren bir derlemede PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermedeki sensitivite ve spesifitesi % 87,5-% 100 ve % 86,7-% 100 olarak değerlendirilmiş ve PET/BT'nin tanıda KİB'in yerini alması gerektiği önerilmiştir.⁶³ Yayınlanan bu bulguların bir sonucu olarak, Uluslararası Malign Lenfoma Konferansı (ICML) görüntüleme grubu, KİB ile evrelemenin artık HL için rutin olarak kullanılmamasını önermiştir.³⁴

2.11.1.2. Prognoz Belirleme

Tümörün fonksiyonel aktif hacminin değerlendirilmesi PET / BT'yi uzun süredir HL'daki en güçlü prognostik parametrelerden biri olarak kabul edilen tümör yükü (TB) ölçümü için çok çekici kılmıştır.⁶⁵ Sadece tümör yayılımını değil, aynı zamanda tümörün agresifliğini ve bununla ilgili olarak konağın tümöre karşı reaktivitesini de yansıtır. Gerçekte, HL risk sınıflamasında kullanılan prognostik parametreler tümör yükünün indirekt göstergeleridir.⁵ Tümör yükünün güçlü prognostik bir gösterge olduğunun kanıtı ilk olarak Specht ve arkadaşlarından gelmiş,⁶⁵ diğer herhangi bir prognostik faktörden üstün olduğu ise 10 yıl sonra CECT taramalarını tümör yükü açısından inceleyen Gobbi ve arkadaşları tarafından onaylanmıştır.⁶⁶

HL'da bir tutulum alanındaki metabolik olarak aktif tümörün toplam hacmini hesaplayan ve cm^3 olarak ifade edebilen yarı kantitatif ölçümlerle ilgili ilk^{67,68} ve en güncel retrospektif çalışmalar, erken evre,^{69,70} ileri evre^{71,72} ve relaps HL'da^{73,74} MTV'nin önemli bir prognostik veya prediktif rolü olduğunu göstermiştir. MTV özellikle erken evre HL'da daha yoğun tedavi gerektirebilecek progresyon riski daha yüksek olan hastaları belirlemekte faydalıdır.⁶⁸ 2018 yılında Cottreau ve arkadaşları, H10 çalışmasının standart kolunda tedavi edilen erken dönem HL hastalarında, MTV'nin sırasıyla % 86 ve % 84 özgüllük ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ($p < 0.0001$) ve toplam sağkalım (OS) ($p = 0.0001$) için güçlü bir prediktör olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli analizde, interim PET2 (iPET2) ve MTV bağımsız olarak prognostik sonuçlanmış, yalnızca MTV, EORTC / GELA, GHSG veya NCCN grupları tarafından önerilen mevcut prognostik sınıflamaya kıyasla üstün bir prognoz göstergesi olarak saptanmıştır. Yüksek MTV'ye ($> 147 \text{ cm}^3$) sahip olan hastalarda, negatif bir iPET2'ye rağmen, sırasıyla, MTV'si düşük olan hastalara göre sırasıyla 5 ve 7 kat daha

yüksek tedavi başarısızlığı veya ölüm riski tespit edilmiştir.⁷⁰ Öte yandan, yüksek MTV ve pozitif iPET2'si olan hastalar, kötü prognoza sahip olmuş ve ikinci basamak standart tedaviden fayda görememişlerdir, bu nedenle yenilikçi terapötik yaklaşımlara adaydırlar. Sonuç olarak, MTV erken evre HL'da (eHL) bazal risk sınıflandırmasını ve iPET'in prediktif değerini iyileştirmiştir.

Prospektif PET yanıtına göre adapte edilmiş çalışmalarda, önceden ABVD ile tedavi edilen ileri evre HL (aHL) hastalarında, MTV'nin prognostik rolünün analizi devam etmektedir, ancak sonuçlar henüz mevcut değildir. eBEACOPP ile tedavi edilen hastalarda sonuçlar çelişkilidir. AHL2011 çalışmasında ön bulgular 16 ay ortanca takipte, yüksek prognostik MTV değerine işaret etmiştir: tüm popülasyonda ($p=0.0015$; HR = 3) MTV yüksek (> 350 ml) ve düşük hastalarda 2 yıllık-PFS sırasıyla % 81 ve % 93 bulunmuştur.⁷¹ Aksine, HD18 çalışmasında, bazal MTV, PFS ve OS'da prognostik öneme sahip bulunmamış, ancak eBEACOPP tedavisinin yüksek etkinliği ile açıklanabilecek iPET2 yanıtı için prediktif bulunmuştur.⁷² Relaps / refrakter (r / r) HL'da Brentuksimab'tan önce ölçülen MTV otolog kök hücre nakli yapılmadan hemen önce çekilen iPET ile kombine edildiğinde, nihai tedavi sonucu PET'in en güçlü belirleyicisi olduğunu kanıtlamıştır.⁷³ MTV'nin prospektif kullanımındaki en büyük engel, MTV metodolojisinin tekrarlanabilirliğini olumsuz yönde etkileyen standardizasyon eksikliğidir. Tümör tanımlama ve MTV hesaplama standardizasyonundaki en önemli metodolojik engellerden biri, tümör tarafından patolojik FDG tutulumu ile normal olarak yüksek fizyolojik FDG tutulumu gösteren üreter, mesane, vertebral korpus, miyokard ve kardiyak boşluklar gibi komşu yapılar arasındaki ayrımdır. Tekli MTV odaklarını çevrelemek ve bölümlere ayırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir, ancak bunların hiçbirinin doğru ve kesin olduğu kanıtlanmamıştır.⁵ Bir hacimde, sabit (örneğin SUV = 2.5) veya göreceli (SUVmax'ın % 41'i) bir eşiğin üzerinde aktiviteye sahip tüm vokselleri sayarak üç boyutlu segmentlemek, parsiyel volüm etkisinden kaçınmak için en çok kullanılan yöntemdir, çünkü basittir ve kolay uygulanır. 18F-FDG dolgulu tümör-simüle eden fantomda, % 41 SUVmax göreceli eşiğini benimseyen MTV ölçümü, ölçülen ve gerçek hacimler arasında en iyi uyumu sağlamıştır.⁷⁵ Kullanılan algoritmaların çeşitliliği ve operatöre bağımlılık derecesi göz önüne alındığında, MTV ölçümündeki değişkenlik metoda bağlı olarak % 40 ile % 400 arasında değişkenlik gösterebilir.⁷⁶ Bu nedenle, bazal MTV'nin

farklı ortancaları ve farklı prognostik cut-off değerleri rapor edilmiştir. Bu çalışmalar ışığında özellikle erken evre HL hastalarında MTV ölçümlerinin standardizasyonuna yönelik çok sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.11.2.Tedavi Sonrası PET/BT

TS PET değerlendirmesi, rezidüel tümörün sadece boyutu değil, aynı zamanda metabolik aktivitesini değerlendirmenin de mümkün olmasından dolayı doğal olarak çok caziptir. Nonspesifik FDG tutulumunun etkisini ortadan kaldırmak veya en aza indirmek için, TS PET optimal olarak kemoterapinin tamamlanmasından 4-6 hafta sonra ve radyoterapiden (RT) en az 12 hafta sonra çekilmelidir.⁷⁷ TS PET değerlendirmesinde CECT'ye kıyasla yenilik, büyüklüğün değil, tümörün metabolik aktivitesinin yanıt derinliğini belirlediği varsayımdır. HL'da bu varsayım özellikle önemlidir, çünkü yanıt veren hastaların % 60 kadarı, tedaviyi eski tanımıyla doğrulanmamış tam yanıt (CRu) veya kısmi yanıt (PR) tanımına uyan rezidüel bir tümör ile tamamlar.⁷⁸ Lenfomada Uluslararası Harmonizasyon Projesinin görüntüleme komitesi IHPC'nin 56 hasta ile yaptığı önemli bir onaylama çalışması,⁷⁹ birkaç yanlış pozitif sonuç alınmasına rağmen, fonksiyonel değerlendirmenin geleneksel radyolojik görüntülemeye entegre edilmesinin faydasını doğrulamıştır. 2009 yılında, tedavi sırasında çekilen erken PET / BT görüntülerinin yorumlanması için eski dikotomize görsel değerlendirmenin yeterli olmadığı düşüncesiyle; basit, tekrarlanabilir kriterler için artan ihtiyaca yönelik Deauville 5-puanlık ölçeği (DS) önerilmiştir.^{32,80} FDG tutulumunun yoğunluğu, iki referans organlı (mediasten ve karaciğer) beş nokta ölçeğine göre derecelendirilmiştir (Tablo 1). SUV'yi etkileyen faktörlere bağlı olmayan nispeten stabil bir metabolik aktiviteye sahip referans organlarının kullanılması, okuyucular arası ve cihaz içi tutarsızlıkları azaltarak sonuçların iyi bir şekilde tekrarlanabilirliğini sağlar gibi görünmektedir.⁶¹

Yeni Lugano kriterlerine göre Lenfomada yanıt değerlendirmesinde TS PETin yorumlanması için DS önerilmiştir.³³ Buna göre, 1 ile 3 arasında bir puan, artık kitlenin büyüklüğünden bağımsız olarak güvenilir bir şekilde tam metabolik yanıtı (CMR) temsil eder. 4 ile 5 arasında bir puan; bazal tutulum yoğunluğunda azalma mevcut ise kısmi metabolik yanıtı (PMR); bazale göre düşüş yoksa metabolik yanıtsızlık (NMR) durumunu ifade eder. Artan FDG tutulumu veya lenfoma ile uyumlu yeni odakların

varlığında, 4 ila 5 arasında bir DS puanı, progresif metabolik hastalık (PMD) ile uyumludur. DS, TS PET negatifliğinin tanımını da genişletmiştir, çünkü karaciğerden daha düşük veya ona eşit bir FDG tutulumunu temsil eden skor 3'ün, CMR olarak sınıflandırılması önerilmiştir. DS3'ün negatif iPET taraması olarak yorumlanması ABVD ile hem retrospektif olarak^{2,81,82} hem de prospektif olarak^{61,83,84} ve son zamanlarda doz arttırılmış BEACOPP (eBEACOPP) ile tedavi edilen hasta çalışmalarıyla doğrulanmıştır.⁸⁵

2.11.3. Interim PET (iPET)

Kemoterapiye yanıtın erken değerlendirilmesinin nihai sonucun prediktörü olduğuna inanılmaktadır.³⁹ BT ile yapılan geleneksel radyolojik görüntüleme -özellikle HL'da- erken yanıt değerlendirmesi için tümör küçülmesinin zaman alması nedeniyle spesifik değildir.⁸⁶ Buna karşılık, FDG-PET, ilk denemelerden itibaren, kemoterapiden hemen sonra metabolik susturmaya yol açan yukarıda belirtilen “on-off” mekanizması nedeniyle çok başarılı bulunmuştur. Bu nedenle, FDG-PET ile yanıt değerlendirmesi, oldukça erken, hatta birkaç saatlik tedaviden sonra bile yapılabilir.⁸⁷

2.11.3.1. İleri Evre HL'da iPET

Interim PET (iPET), ilk olarak daha az intens ABVD ile tedavi edilen hastalarda test edilmiştir. Gallamini ve arkadaşları tarafından iPET prediktif değerlerinin en iyi kombinasyonu (negatif prediktif değer (NPV) % 95 ve pozitif prediktif değer (PPV) % 86) iki ABVD küründen sonra, üçüncü kür başlamadan 1-3 gün önce çekilen PET ile elde edilmiştir.⁸⁸ İki yıl sonra, 7 çalışmadan 360 aHL hastası ile yapılan meta-analizde Terasawa ve ark. tarafından % 86 ile % 95 arasında NPV ile 0.81 iPET duyarlılığı ve % 80 ile % 100 arasında PPV ile 0.97 iPET özgüllüğü bildirmiştir.⁸⁹ Daha sonra yayınlanan iki çalışma, hala yüksek iPET2 NPV değeri (% 92⁹⁰ ve % 94⁹¹) bildirmiştir, ancak pozitif iPET2'nin prediktif gücü çok daha düşük çıkmıştır (3y-PFS % 25⁹⁰ ve % 55⁹¹). iPET2 pozitif hastalardaki geniş sonuç yelpazesi, görüntülerin yorumlanması için ortak kriterlerin bulunmamasından kaynaklanmıştır. DS kriterlerinin henüz mevcut olmadığı bu dönemde PET / BT yorumlama kriterleri çok öznel (modifiye IHPC) ve yüksek oranda hatalı pozitif sonuçlara yol açmıştır. DS ile Uluslararası Validasyon Çalışması (IVS) tarafından, yanlış pozitif sonuçların, iPET2 negatif sonuçlara (12/203:

% 5) kıyasla iPET2 pozitif sonuçlarda (12/33: 36%) yedi kat daha yüksek olduğu teyit edilmiştir.²

Retrospektif IVS'de bulunan yüksek NPV (% 94), 1 ve 2 ABVD küründen sonra çekilen iPET'in PV'sini değerlendirmeyi amaçlayan prospektif bir gözlemsel çalışmada doğrulanmamış ve iPET2 için % 82'lik daha düşük NPV bildirilmiştir. Ara değerlendirmede çekilen PET'in 2 ABVD siklusu yerine 1 ABVD siklusundan sonra çekilmesi, NPV'yi birkaç yüzde puan arttırmakta ancak PPV'yi % 57'den yaklaşık % 40'a düşürmektedir.⁸⁴ Üç prospektif müdahale çalışması, iPET2'nin NPV'sine benzer bir NPV (% 82-87) (İngiltere RATHL, ABD Intergroup S0816 ve İtalyan GITIL / FIL HD0607) bildirirken, pozitif iPET2'li hastalara, tedavi yükseltmesi yapılmış, iPET negatif olanlarda standart ABVD tedavisine devam edilmiştir.⁹²⁻⁹⁵ Farkın en muhtemel açıklaması, ilk öncü çalışmaların retrospektif doğası ve hasta seçimine bağlı muhtemel taraf tutma ile yapılabilir.

Tedavinin yoğunluğu, daha etkili fakat aynı zamanda daha toksik olan eBEACOPP tedavisinde olduğu gibi FDG-PET'in PV'sini de açıkça etkiler. iPET'in NPV'si (2 veya 4 kürden sonra) her seferinde yüksek (% 89-92) bildirilmiş ancak PPV daha düşük olmuştur.^{96,97} eBEACOPP tedavisi sırasında ilk düşük PPV (% 14) iPET raporu, eBEACOPP ile 4 kürden sonra iPET çekilen 50 hastadan oluşan HD15 çalışmasının küçük bir alt grubundan gelmiş ve muhtemelen PET yorumlamada çok spesifik olmayan IHPC kriterlerinin kullanılmasına ve iPETe referans bazal PET eksikliğine bağlı olmuştur.⁹⁸ İkinci rapor, HD18, 440 hastadan oluşan çok daha büyük bir gruba toplam 8 kür eBEACOPP (rituximab ile veya olmadan) veren GHSG'dan gelmiştir. iPET2'de karaciğerden daha yüksek FDG tutulumu olan (DS4 ve 5) hastalarda 3-yıllık PFS % 90,7 olarak hesaplanmıştır ki bu düşük PPV anlamına gelir.⁹⁹ AHL2011 çalışmasında, standart koldaki (6×eBEACOPP), 2 eBEACOPP siklusundan sonra iPET negatif olan hastalarda, 5-yıllık PFS % 88,4 iken, iPET2 pozitif olanlarda % 73,9 ve 4 siklus sonra iPET pozitif (iPET4) olanlarda yalnızca % 51,9 bulunmuş ve eBEACOPP tedavisi sırasında iPET görüntülemesi yapmak için ikinci zaman noktasını seçmek daha iyi PPV ile sonuçlanmıştır. Bu durum ilerleyici hastalığı olan ve kurtarma tedavisine ihtiyaç duyan hastaları daha iyi tespit edecek hale getirmiştir.⁹⁶

2.11.3.2. Erken Evre HL'da iPET

eHL'deki iPET'in PV'si üzerindeki veriler daha yavaş toplanmış ve ilk olarak aHL'daki sonuçlarla birlikte yayınlanmıştır. İlk retrospektif analizde PET/ BT'nin PV'si eHL'ye karşı aHL hastaları için pek güçlü değildir, sadece 2/7 iPET pozitif eHL relaps olmuştur.¹⁰⁰ eHL'de iPET'in PV'si ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir: iPET'in 2 siklus kemoterapi sonrası prognostik rolü üzerine yapılan prospektif bir çalışmada NPV % 100 iken, PPV sadece % 20 olarak saptanmıştır.⁸⁶ Diğer araştırmacılar iPET pozitif ve negatif eHL hastaları arasında PFS'de anlamlı farklılık olmadığını ($p=0,57$) bildirmişlerdir.^{101,102} Aksine, Sher ve ark. ABVD sonrası PET-negatif ve PET-pozitif hastalar için farklı 2-yıllık FFS bildirmiştir: sırasıyla % 95 ve % 69 ($p < 0,01$).¹⁰³

eHL için iPET'in PV'sinde bildirilen tutarsızlıklar büyük olasılıkla modern iPET yorumlama kriterlerinin olmamasından kaynaklanmıştır ancak bununla birlikte PPV'si açıkça aHL'den daha düşüktür. iPET'in yorumlanması için modern DS kriterlerini kullanan iki çok merkezli retrospektif İtalyan araştırması, negatif iPET2 (DS: 1-3) için NPV'nin yüksek (% 96–98) ve pozitif iPET2 (DS: 4,5) için sadece ılımlı PPV (% 73–83,7) olduğunu doğrulamıştır.^{104,105} Cottreau ve ark. Tarafından evre IIB hastalarını içeren H10 çalışmasının standart kolundaki hastalar için biraz daha düşük NPV (% 93) ve PPV (% 48) değerleri yayınlanmıştır.⁷⁰ Prospektif olarak değerlendirilen eHL hastalarında yakın zamanda iPET1'in yüksek NPV (% 95) değeri bildirilmiştir.⁸⁴ Karma bir (eHL ve aHL) hasta popülasyonunda, iPET1'in NPV'si daha yüksek (% 98,4) sonuçlanmış, negatif iPET1'in deeskalasyon çalışmaları açısından en iyi sonuç için ideal olan hastaları tanımladığını öne sürmüştür.¹⁰⁶

Bunları bir araya getirerek, eHL'da tüm iPET raporları tutarlı olarak yüksek NPV ile sonuçlanmış olup muhtemelen radyoterapinin (RT) yüksek kurtarma aktivitesini içeren kombine modalite tedavisi (CMT) ile tedavi edilen eHL hastalarının sonuçlarının çok iyi olmasına bağlı olarak PPV için daha düşük bir prediktif performansa sahip olduğunu göstermiştir.¹⁰⁷ iPET2'nin prediktif önemini değerlendirmeyi amaçlayan büyük prospektif HD16 çalışmasının sonuçları, bu görüşü desteklemiştir: iyi prognostik ve iPET2 pozitif (DS: 4, 5) olan eHL'lı hastalar konvansiyonel CMT (2 ABVD + IVRT 20 Gy) ile tedavi edilmiş ve anlamlı bir şekilde daha kötü sonuçlanmıştır, ancak 5-yıllık PFS, % 80,1 ile negatif iPET2 hastalardaki % 93,1'e kıyasla hala iyi sayılabilir.⁹⁷

2.11.3.3. PET Yanıtına Adapte Edilmiş Çalışmalarda iPET

2.11.3.3.1. İleri Evre HL

Girişimsel olmayan ABVD tabanlı çalışmalarda görülen mükemmel iPET PV'si, erken tedavi intensifikasyonun iPET pozitif hastaların sonucunu iyileştireceği beklentisiyle, faz III PET yanıtı adaptif çalışmalar düzenlenmiştir. Tedavi intensifikasyonu çalışmaları için kullanılacak aday toplam 34 hasta içeren iki retrospektif çalışmada % 62¹⁰⁸ ve % 60¹⁰⁹ etkinliği tespit edilen eBEACOPP olmuştur. Hasta seçimindeki farklılıklara rağmen (US Intergroup çalışmasında evre IIIA-IVB olgular; RATHL çalışmasında evre IIA-IVB olgular seçilmiştir), RATHL-UK,⁹² US Intergroup çalışması,⁹⁴ GITIL / FIL HD 0607-İtalya⁹⁵ olmak üzere üç büyük çalışmanın hepsinde iPET pozitif taramalar (DS3-5)'in benzer oranlar bildirilmiştir. Bunlar sırasıyla % 16,3, % 18 ve % 19 olarak sonuçlanmıştır. BEACOPP eskalasyonunda retrospektif çalışmaların sonuçlarını doğrulayan oldukça benzer bir etkinlik tespit edilmiştir: sırasıyla % 65,7, % 64 ve % 60. Toplamda, ABVD ve PET adapte yanıtı göre tedavi edilen tüm hastaların PFS'si sırasıyla 3 yıllık % 85,7, 2 yıllık % 79,3 yıllık % 82 olarak artmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmaların iPET için tatmin edici olmayan bir düşük NPV ve % 65'lik 3 yıllık-PFS'nin ötesine geçmeyen sonuçları iPET pozitif hastalar için kurtarma tedavisinin nispeten düşük etkinliğini göstermiştir. Buna karşılık, İtalyan HD0801 çalışmasında, kurtarma tedavisi ve otolog kök hücre transplantasyonu (AHCT) ile alternatif bir intensifikasyon, pozitif (% 74) ve negatif (% 81) iPET hastalarında 2-yıllık PFS'nin belirgin şekilde farklı olmamasına olanak sağlamıştır.⁹³ Bununla birlikte, bu çalışmada iPET2 pozitif hastaları kurtarmak için iki veya daha fazla tedavi verilmiştir, iPET, yüksek oranda yanlış pozitif sonuç ürettiği bilinen IHPC kriterleri ile yorumlandığı için hastaların fazla tedavi riski vardır.

iPET'in yüksek NPV'si, tedavi toksisitesini sınırlandırmak için iPET2 negatif hastalarda de-eskalasyon stratejisinin araştırılmasını teşvik etmiştir. RATHL çalışmasında, ABVD ile tedavi edilen aHL hastalarında, sonraki ABVD sikluslarında (3-6) negatif iPET2'den sonra bleomisin çıkarılması hastaların relaps riskini arttırmamıştır.⁹² HD18 çalışmasında eBEACOPP ile çok daha intensif tedavi gören hastalarda, negatif bir iPET2 ile tedavinin 8 veya 6'dan sadece 4 eBEACOPP siklusuna indirgenmesi ile, ilgili 5-yıllık PFS % 90 ± 8 ve % 92,2 olarak sonuçlanmış ve tedavinin kısaltılmasının uygun olduğu sonucuna varılmıştır.⁹⁷ IPS (> 2) yüksek olan hastalarda

tedavinin eBAECOPP'den ABVD'ye deeskalasyonu veya IPS (0-2) düşük hastalarda, iPET2nin sonuçlarına bağlı olarak ABVD'den eBEACOPP'ye eskalasyon gibi alternatif ve ilginç bir yaklaşım Dann ve arkadaşları tarafından test edilmiştir. Ortalama 55 aylık bir takip süresinde iPET2-negatif ve pozitif hastalar için 5-yıllık PFS % 81 ve % 68 ($P = 0.08$) sonuçlanmış ve hastaların çoğunda uzun süreli hastalık kontrolü elde edilmiştir.¹¹⁰ Sonuçlar, IPS skorundan bağımsız olarak tüm hastalara ABVD verilen PET-yanıtı uyarlanmış çalışmalarda bildirilenlerle benzerdir. Bu, IPS'nin az ya da çok yoğun bir tedavinin seçiminde etkili bir araç olmadığını, PET-BT değerlendirmesinin önemini göstermektedir.

Son olarak, prospektif AHL2011 çalışmasında 2 eBEACOPP siklusundan sonra negatif iPET2'li hastalar için eBEACOPP'den ABVD'ye benzer bir deeskalasyon stratejisi araştırılmıştır. Negatif iPET2'li hastalar 4 ABVD döngüsüne çevrilmiş (sonraki 2 ABVD döngüsünden sonra negatif iPET sonucu veren hastalar), pozitif iPET2'li hastalar 4 siklus eBEACOPP'yi sürdürmüştür (negatif iPET4 sağlayan). Nihai sonuçlar, 6 siklus eBEACOPP alan standart koldaki hastalar için % 86,7, PETdriven koldaki hastalar için ve % 85,4 şeklinde benzer bir 5 yıllık PFS vermiştir ki bu 2 eBEACOPP siklusundan sonra negatif iPETli hastalarda tedaviyi ABVDye deeskale etmenin güvenli bir seçenek olduğunu ve anemi, trombositopeni, febril nütropeni ve enfeksiyon gibi tedaviyle ilişkili toksisiteyi önemli ölçüde azalttığını gösterir.⁹⁶ Benzer şekilde, eBEACOPP'dan sonra aynı deeskalasyon stratejisini benimseyen daha küçük bir Polonya kaynaklı retrospektif çalışmada % 87,2'lik bir 10-yıllık PFS ve önemli ölçüde azalmış toksisite gösterilmiştir.¹¹¹ Ayrıca, aHL'deki PET yanıtına adaptif çalışmalar, iPET2 negatif hastalarda konsolidasyon RT'sinin çıkarılmasının yaşam süresine olumsuz etki yapmadığını kanıtlamıştır. RATHL çalışmasında ABVD ile tedavi edilen hastalar için sadece 12 (% 2,6) iPET2 negatif hasta konsolidasyon RT almış,⁹² HD0607 çalışmasında,, randomize RT eklenmesi PFS'yi anlamlı şekilde iyileştirmemiştir (sırasıyla % 97 ve % 93; $p = 0.29$). Benzer şekilde, HD15 çalışmasında eBEACOPP ile tedavi edilen hastalarda negatif bir eotPET (DS:1,2 alınması kaydıyla), önceki bir çalışmada RT alan hastaların yüzdesini % 71'den % 11'e indirmiştir. Dört yıllık PFS, CMR hastalarında % 92,6 sonuçlanmış, tam radyolojik yanıtı olan hastalar ve rezidüel kitlesi olan hastalar arasında fark bulunmamıştır.¹¹² Hem ABVD hem de eBEACOPP ile tedavi edilen hastalar ile yapılan PET yanıtına göre adapte edilmiş geniş

prospektif çalışmalardan gelen güçlü veriler, günlük uygulamada rutin olarak iPET2 rehberli tedavinin kullanılmasını şiddetle savunmaktadır.

2.11.3.3.2. Erken Evre HL

CMT ile eHL hastalarının sonuçları çok iyidir, uzun süreli PFS oranları % 90-95 arasındadır. Bununla birlikte, halen CMT'nin vazgeçilmez bir parçası olan RT'ye atfedilen geç ve ciddi tedaviye bağlı morbidite/mortalite ile ilgili endişe artmaktadır.¹¹³ Faz II CALGB 5064 çalışmasında, negatif iPET2'si olan (DS1-3) non-bulky hastalar 2 ABVD siklusundan sonra (kayıtlı hastaların % 91'i) RT'siz sadece 2 ilave ABVD siklusuyla % 91'lik mükemmel bir 3-yıllık PFS'ye sahip olmuştur.¹¹⁴ Bu nedenle, eHL hastalarında randomize PET yanıtına adapte edilmiş çalışmalar, temel olarak konsolidasyon RT'yi çıkarmayı amaçlayan deeskalasyon stratejisine odaklanan non-inferiorite çalışmalarıdır. RAPID çalışması, B semptomu ve ektranodal tutulum yokluğu gibi iyi prognostik faktörlere sahip non-bulky evre IA-IIA HL hastalarını dahil etmiştir.¹¹⁵ 3 ABVD siklusundan sonra negatif PET/BT (DS1,2) sahip olan hastalar, tutulmuş alan RT'ye (IFRT) karşı non-IFRTye randomize edilmiştir. Ortalama 60 aylık takipte, IFRT ve IFRT almayan hastaların 3 yıllık PFS'leri sırasıyla % 94,6 ve % 90,8 olmuştur. IFRT verilmeyen olgular PFS açısından noninferior bulunmuştur. İyi risk (F) ve kötü risk (U) faktörlerini taşıyan eHL hastalarının, iPET'e adaptif tedaviye göre 3 veya 4 ABVD siklusunu takiben IFRT ile standart tedaviye göre randomize edildiği EORTC H10 çalışmasında, non-inferiorite sınırı daha yüksek bulunmuştur (% 10). iPET adaptif kolda DS skoru 3-5 olan iPET pozitif hastalarda, 2 eBEACOPP siklusuna tedavi eskalasyonu terapisinin üstünlüğü ve DS 1-2 olan iPET2 negatif hastalarda RTnin çıkarılması deeskalasyon tedavisinin non-inferioritesi değerlendirilmiştir. Çalışmanın non-inferiorite kısmı anlamsız bir şekilde durdurulmuştur.¹¹⁶ Bununla birlikte, tek başına kemoterapi ile tedavi edilen iPET2 negatif hastaların uzun süreli hastalık kontrolü, iyi risk (F) ve kötü risk (U) gruplarında 5-yıllık PFS sırasıyla % 87,1 ve % 89,6 ile oldukça iyi sonuçlanmıştır.¹¹⁷ Yakın zamanda, büyük HD16 çalışmasının non-inferiorite kısmından da benzer bulgular bildirilmiştir: negatif iPET2'li (DS: 1,2) eHL F hastaları IFRT'ye (20 Gy) randomize edilmiş ya da başka bir tedaviye randomize edilmemiştir (NFT): tahmini 5-yıllık PFS, CMT'de % 93,4, NFT'de % 86,1 (fark %

7,3) OS’de farklılık göstermemiştir: CMT ve NFT’de sırasıyla % 98,1 ve % 98,4 olarak sonuçlanmıştır.¹¹⁸

RT olmadan tedavi edilen negatif iPET’li hastaların yaklaşık % 50-70’i başlangıçta tutulan lenf nodu bölgesinde relaps olmuştur^{115,117,118} ve INRT ile kurtarma tedavisi ile bazılarında CR tekrar sağlanabilmiştir.^{115,117} Bununla birlikte, bu hastaların gerçekten sadece RT ile etkili şekilde kurtarılıp kurtarılamayacağı, prospektif çalışmalarla doğrulanmalıdır. Özet olarak, her iki çalışmada, negatif iPET’li HL hastalarının çoğunun, hastalığın hızlı kontrolünde anlamlı bir azalmaya rağmen, tek başına kemoterapi kullanılarak tedavi edilebileceğini göstermiştir. Öte yandan, H10 çalışmasında pozitif iPET2 hastalarında 5-yıllık PFS’de, standart ABVD + INRT kolunda % 77,4’ten eBEACOPP + INRT kolunda % 90,6’ya (p = 0.002) anlamlı iyileşme sağlanmıştır ve bu ABVD ile tedavi edilen seçilmiş iPET pozitif hastalarını kurtarmak için RT yeterli değildir şeklinde yorumlanmalıdır. Büyük olasılıkla bu nedenle, ABVD kemoterapisinin sona ermesinden sonra (eocPET) ve planlanmış RT öncesi PET günlük pratikte artan sıklıkla çekilmektedir ve maalesef karışıklığa neden olmaktadır. Pozitif eocPET durumunda hangi hastanın ikinci basamak tedavi alması ve hangi hastanın önceden planlanmış RT alması gerektiği henüz bilinmemektedir. Nitekim, planlanmış RT alan pozitif iPET2¹¹⁷ veya eocPET¹¹⁹ olan eHL hastalarının çoğu kür ile sonuçlanmaktadır (5-yıllık PFS=% 77-78). Bu sonuç, yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmayla¹²⁰ birlikte göstermektedir ki, ABVD ile çok iyi bir PR elde eden ve kemoterapi sonunda sadece düşük hacimli rezidüel FDG-tutulum oranına sahip eocPET / BT pozitif seçilmiş hastaların büyük çoğunluğunun (% 81) sadece RT ile kurtarılması mümkündür. Bazal MTV, gelecekteki hasta seçimini daha da iyileştirebilir. Bununla birlikte, şu an için mevcut veriler, tedavi intensifikasyonu gerektiren yüksek riskli eHL’yi (iPET2 pozitif) tanımlamak için iPET2’nin rutin kullanımını kuvvetle desteklemektedir.

2.11.4. PET/BT’nin Uzun Süreli Takipteki Rolü

PET/BT’nin HLda tedavi sonunda CMR elde edildikten sonraki izlemde rolü yoktur.¹²¹

2.11.5. Relaps / Refrakter HLde PET/BTnin Rolü

2.11.5.1. Otolog ve Allogeneik HCT Öncesi

Birkaç araştırma grubu, kurtarma tedavisine yanıt amaçlı kemosensitivitenin PET / BT ile değerlendirilmesinin, relaps/refrakter (r / r) HL'de otolog hemotopoetik hücre transplantasyonu (AHCT) sonrası iyi bir son yanıt için en önemli prediktif faktörlerden biri olduğunu doğrulamıştır. PFS için NPV % 55-85 arasında değişmektedir.^{63,122-124} Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde, tedavi öncesi başarısızlık tahmininde pretransplant FDG-PET'in havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 67,2 (% 95 CI: % 58.2-75.3) ve % 70.7 (% 95 CI: 64.2-76.5) olarak sonuçlanmıştır.⁶³ AHCT'den hemen önce yapıldığında, DS cut-off skoru pozitiflik için 2^{73} veya güncel olarak $3^{74,125}$ olarak alındığında PET / BT, nakil sonucu için prediktif bilgi vermiştir. Prospektif 9 klinik çalışmadan (RisPACT konsorsiyumu) r / r HL'lı 546 hastada AHCT sonrası sağkalımı öngören faktörleri değerlendiren geniş bir uluslararası çalışmada, PFS'yi predikte eden anlamlı faktörler (a) AHCT'den önce yetersiz PET / BT yanıtı (b) evre IV hastalık, (c) relaps zamanı ≤ 3 ay (d) ECOG performans durumu ≥ 1 ve (e) > 5 cm büyüklükte bir nodal bulk lezyon olmasıdır.¹²⁶ Buna karşılık, progresif olmayan r / r HL'lı hastalarda allojeneik SCTden hemen önce yapılan PET / BT, sağkalım sonuçları üzerinde nispeten az bir etkiye sahiptir.¹²⁷

2.11.6. Yeni Ajanlarla Tedavi Sırasında PET/BT

PET/BT, r / r HL'li hastalarda brentuximab vedotine verilen tedavi yanıtını izlemek için iyi bir NPV'ye (% 75) sahiptir ve yaygın olarak kullanılır.¹²⁸ Buna karşılık, immün kontrol noktası inhibitörleri (anti-programlanmış hücre ölümü-1 monoklonal antikorları, örneğin nivolumab, pembrolizumab) ile immünoterapi sırasında ve sonrasında PET / BT'nin yorumlanması daha zorludur. Bu ilaçlar, endojen tümörisidal immün aktiviteyi reaktif eder bu da mevcut lezyonların boyutunda bir artış, FDG tutulumunda artış ve granülomatoz reaksiyon ile ilişkili olabilecek yeni lezyonlar olarak ortaya çıkabilir.^{129,130} Bu nedenle, Lugano kriterlerinde geçici bir değişiklik olarak belirsiz yanıt (IR) olarak adlandırılan bir tedaviye yanıt kategorisi önerilmiştir. IR Tip 3, progresif hastalık kriterlerini karşılayacak düzeyde lezyon boyutunda eşlik eden bir artış olmadan FDG tutulumunda bir artış olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle, kendi başına

FDG tutulumundaki bir artış, kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda progresif hastalık olarak yorumlanmamalıdır.¹³¹

2.11.7. PET/BT'nin Prediktif Rolünde Yeni Gelişmeler

MTV'nin yanı sıra, Doku Makro Dizisi (TMA: tissue microarray) tekniği ile doku örneklerindeki HRS veya ME hücrelerinde immünohistokimyasal (IHC) olarak değerlendirilen bir dizi hücre biyobelirteç, iPET'in prediktif değerini geliştirmek için test edilmiştir. iPET2 negatif hastalarda, ME hücrelerinde CD68/KP1 ($\geq$ % 25) ve PD1 ekspresyonu ve HRS hücrelerinde STAT1 negatifliği, bir iPET2 negatif hasta alt grubunu (33/208: % 19) kalan iPET2 negatif popülasyondan daha düşük 3-yıllık PFS: % 66,7'ye karşılık % 94,7, $p < 0.0001$ ile tanımlanmıştır.¹³² Bu sonuçlar, PFS'nin güçlü ve bağımsız prediktörlerinin negatif iPET2 (% 85'e karşı % 28, $P < 0.0001$) ve CD68+ hücre sayısının < 5 (% 89-% 67, $P = 0.006$) olduğunu retrospektif bir çalışma ile doğrulanmıştır.¹³³ Özetle, doku biyobelirteçleri, iPET2'nin negatif olduğu fakat ABVD'ye farklı yanıt veren iki hasta alt grubunun ayırımında iPET2'nin NPV'sini geliştirmek için faydalı olduğunu kanıtlamıştır. iPET doğruluğunu artırmanın yeni ve en kritik yolu, dolaşımdaki tümör hücreli DNA (cfDNA)'nın tanı anından iPET2'nin çekildiği zaman kadar olan değişimdir. Tümör cfDNA'da 2-kat-log10 düşüş CR ve kürle ilişkilendirilmiştir. Yanlış pozitif iPET2'si olan kür ile sonuçlanan tüm hastalarda tümör cfDNA'sında $> 2 \log_{10}$ düşüş olduğu ortaya çıkmıştır. Buna karşılık, yanlış negatif iPET2'si olup relaps olan tüm hastalarda tümör cfDNA'sında $< 2 \log_{10}$ düşüş tespit edilmiştir.¹³⁴

2.11.8. Semikantitatif Yaklaşımlar

DS, nodal ve ektranodal tutulum ile mediastinal vasküler yapılar ve karaciğerdeki standart fizyolojik referans tutulumun karşılaştırılmasıyla yapılır. Görüntülerin kalitesi, rezidüel ve referans organ arasındaki mesafeye ilişkin sınırlamaları mevcuttur. Diğer bir karışıklık kaynağı, farklı etkinliklere sahip komşu arka planların etkisinden kaynaklanan optik çarpıtmalardır (simültane kontrast illüzyonu). Bu nedenle, aynı bölgedeki bazal SUVmaxa göre artış veya azalışın (Δ SUVmax)¹³⁵ veya SUV uptake oranının¹³⁶ semikantitatif değerlendirilmesi önerilmiş ancak bu HL'da üstün performans gösterme açısından başarısız olmuştur. TB ve tümör

biyolojisini yansıtan MTV ve total lezyon glikoliz (TLG) gibi yeni SUV bazlı türetilmiş fonksiyonel ölçümler de incelenmiştir. MTV'ye dair yayınlardan yukarıda sözedilmiştir. TLG, tutulum alanındaki SUVmean ve MTV ile çarpılarak hesaplanır. Tümör hacmini ve tüm tümör içindeki tutulumu içeren bir endeksi temsil eder ve gram olarak ifade edilir. RATHL çalışmasına dahil olan 100 aHL hastasında TLG değerlendirilmiştir. Hastaları düşük ve yüksek TLG olarak ayırmak için 3318 gr eşik değeri kullanılmıştır. HL olay oranı düşük ve yüksek TLG'de sırasıyla % 12.8 ve % 23.9 bulunmuştur: $p < 0.002$, HR2.¹³⁷ TLG'nin PET/BT'nin prognostik ve prediktif değerlerini MTV'den daha iyi artırabileceği bilinmemektedir. Ancak, TLG prospektif olarak test edilmeden önce, MTV ve TLG metodolojisinin standardizasyonu tamamlanmalı ve onaylanmalıdır.

2.11.9. Radiomics Kavramı

SUV-bazlı yöntemler hasta hazırlığı, görüntülerin harmonizasyonu, rekonstruksiyonu ve analizini içeren¹³⁸ görüntüleme prosedürlerinin standardizasyonu ile ilgili faktörlerle sınırlı olduğundan, PET / BT görüntülerinden elde edilen diğer özellikler halen araştırılmaktadır. Spesifik morfolojik özellikleri ve olası benzer hastalık sonucu saptanan hastaların kantitatif ve denetimsiz (unsupervised) bir analizle iyi tanımlanmış homojen bir hasta alt grubuna kümelenebilmesini sağlamak için radiomics yöntemi geliştirilmiştir.¹³⁹ Radiomicslerin altında yatan hipotez, lezyonun şekli, morfolojisi ve heterojenitesi ile ilgili kantitatif özelliklerin, tümörün fizyopatolojik özelliklerini yansıttığıdır, bu özellikler; vaskülarizasyon, selülarite, hipoksi, metabolizma, hücre dansitesi ve nekrozdur. Radiomics işlemi, bu nicel özelliklerin görüntülerden çıkarılmasını ve bunların klinik değişkenler ve hasta sonuçları ile korelasyonunu içerir. Radiomics ile ilgili ilk deneyim Ben Bouallegue ve ark. tarafından Lenfomalı 57 hasta ile elde edilmiştir.¹⁴⁰ Bu çalışmada kantitatif SUV-ilişkili ölçümler, heterojenite indeksleri ve şekil parametreleri hesaplanmış ve iPET sonuçları ile karşılaştırılmıştır. CMR ile ilişkili özellikler düşük MTV ($p = 0.01$), düşük TLG ($p = 0.003$), yüksek güç spektral dansite ($p = 0.007$), yüksek yüzey uzaması ($p = 0.006$), düşük 2D fraktal boyut ($p = 0.007$) ve düşük 3D fraktal boyutu ($p = 0.003$) olarak tespit edilmiştir. Bu ilk deneyime dayanarak, klinik uygulamalardaki muhtemel faydasını

araştırmak için iyi tasarlanmış prospektif klinik çalışmalara radiomicsin dahil edilmesi önerilir.

Çalışmamızda HL’da tedavi sonrası yeniden evrelemenin doğru yapılabilmesi, farklı tedavi yaklaşımlarına aday olabilecek risk açısından farklı özellikler gösteren hasta alt gruplarının doğru tanımlanabilmesi amacıyla, önemi giderek artan semikantitatif PET metabolik ölçümlerinden SUV_{MAX} , SUV_{MEAN} , MTV, TLG’nin prognoza etkisini ve HLnin azınlık tümör hücreleri ve büyük oranda reaktif inflamatuvar mikroevreden oluşan eşsiz mimari yapısı nedeniyle son yıllarda kullanılan yeni inflamatuvar göstergelerden SII, PNI ,NLR, LMR ile ilişkisini karşılaştırmalı olarak incelemeyi, ileri evre hastalarda prognostik öneme sahip olan kısmen inflamatuvar belirteçlerden oluşan IPS7’ye tüm evrelerde anlamlı olabilecek potansiyel alternatif biyobelirteç araştırma sürecine katkıda bulunmayı hedefledik. PET bazlı incelemenin biyobelirteçler ile kombinasyonunun sadece interim PET’te değil tedavi öncesinde de PETin prediktif değerini arttıracasını düşünüyoruz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde histopatolojik olarak Hodgkin Lenfoma tanısı almış en az 6 ay takip edilmiş otoimmün hastalık ve ikincil malignite öyküsü olmayan erişkin yaş grubunda olan (17-78) 142 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı (89-14.06.2019) ile yapılmıştır.

Çalışma için hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, histopatolojik bulguları, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, nötrofil, monosit, trombosit sayısı, serum albümin, B2 mikroglobulin, LDH düzeyleri, The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, B semptomu varlığı, radyolojik bulguları, kemoterapi protokolleri, tedavi sonrası klinik-radyolojik takip bulgu/verileri ile takip süreleri, hastalığın remisyon, stabil ya da progresyon varlığı ile progresyonsuz ve total sağ kalım süreleri hastanın hastane bilgi sisteminde mevcut bulunan bilgilerinden ve ölüm kayıtlarından elde edilmiştir. Bulky hastalık herhangi bir nodal kitle veya konglomere lenf nodu grubunun 10 cm'den büyük olması ile tanımlanmıştır. IPS-7 sistemine göre olgular 3 gruba ayrılmıştır: 0 ve 1 kritere sahip olanlar düşük risk, 2 ve 3 kritere sahip olanlar orta risk ve 4 ve daha fazla kritere sahip olanlar yüksek risk grubu olarak değerlendirilmiştir. IPS-3 sistemine göre, kötü risk kriteri sayısına göre üç grup belirlenmiştir: 0: düşük risk 1-2: orta risk 3: kötü risk grubu olarak değerlendirilmiştir. Hastalar Ann-Arbour sistemine evrelendirilmiş ardından NCCN rehberinin risk gruplama önerisine göre erken evre iyi risk grubu erken evre kötü risk grubu ve ileri evre olarak alt gruplara ayrılmıştır. Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile NLR, lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesi ile LMR, trombosit (P) × nötrofil (N) / lenfosit (L) formülü ile SII ve $(10 \times \text{Albumin (g/L)}) + (0,005 \times \text{Total Lenfosit sayısı})$ formülü ile PNI hesaplanmıştır.

3.2. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme Protokolü

Çalışmaya dahil edilen 142 hasta içinden merkezimizde PET/BT çekilen 68 hastanın görüntüleri incelenmiştir. Tüm hastalara, en az 4 saat açlık ve sonrasında ölçülen açlık serum glukoz düzeylerinin 70-200 mg/dl olması şartı ile 0,09-0,12 mCi/kg i.v. (intravenöz) F-18 FDG (350-370 MBq) enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalar enjeksiyondan yaklaşık yarım saat öncesine kadar içine oral yoldan kullanılan kontrast madde eklenmiş yaklaşık 1-1,5 litre su ile hidrate edilmiştir. Hastalar i.v. F-18 FDG enjeksiyonu sonrasında PET ünitesinde, yaklaşık 30 dk. bekleme süresinin ardından supin pozisyonda yatırılarak tüm vücut görüntüleme yapılmıştır. İhtiyaç halinde görüntüleme bitiminden yaklaşık yarım saat sonra ek görüntüler ve şüpheli olduğu düşünülen bölgelerden ise dual faz görüntüler alınmıştır.

Bütün hastaların incelemesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde bulunan üç boyutlu kombine PET/BT cihazı (Siemens Biograph 6, Siemens Medikal Sistemleri) ile yapılmış olup, PET tarayıcı ile multidedektör 3 mm kesitlik BT tarayıcı cihazı kullanılarak aynı seansta eş zamanlı görüntüler alınmıştır. Hem PET hem BT taramaları normal tidal solunum sırasında elde edilmiştir. Toplam görüntülerin elde edilme zamanı hasta başına 15 dakika ile 20 dakika arasındadır. BT verileri hem anatomik korelasyon amaçlı hem de PET görüntülerinin atenüasyon düzeltilmesinde (OSEM (ordered subset expectation maximization) algoritması) kullanılmıştır. Atenüasyon düzeltilmiş PET görüntüleri, BT görüntüleri ve füzyon PET/BT görüntüleri Symbia iş istasyonunda (Siemens Healthcare) işlenerek (reconstruction), transaksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde görüntülenmiştir. Uygulanan aktivite, uygulama zamanı ve hasta kilosu maksimum standardize uptake değeri (SUV_{MAX}) hesaplaması için kullanılmıştır.

PET/BT görüntülerinin değerlendirmesi ve parametrik kuantifikasyon, deneyimli iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından yapılmıştır. Atenüasyon düzeltilmesi yapılmış görüntülerden çevre ve fizyolojik dokudan ayırt edilen, rölatif veya belirgin artmış aktivite birikimi olan alanlar, anatomik korelasyon amacı ile düşük doz kontrast madde ile yapılan BT görüntüleri ile birlikte değerlendirilmiştir. MTV değerlerini ölçmek için PET-BT verileri Dicom formatında bir GE Healthcare AW4.7 iş istasyonuna aktarılmıştır. Lokalize her fokal lezyonu içeren bir 3D ilgi bölgesi çizilmiş (VOI) ve seçilen hacimdeki SUV_{MAX} belirlenmiştir. VOI'lerin şekli ve boyutu, yüksek fizyolojik

tutulum alanlarını (mesane, miyokard) içermemesi ve CT’de görülen anatomik tümör sınırlarını aşmamasını sağlamak için ayarlanmıştır. MTV ve SUV_{MEAN} , PET verisinden SUV_{MAX} değerinin % 40’lık bir eşiği içindeki tüm uzaysal olarak bağlı vokselleri gruplandıran GE Healthcare AW4.7 iş istasyonu tarafından otomatik hesaplanmıştır. Her hastanın toplam MTV’si, seçilen tüm fokal lezyonların MTV’lerinin toplamı olarak tanımlanmıştır. TLG, her bir odak lezyonunun MTV’si ile izokontürleme ile seçilen hacimde belirlenen eş SUV_{MEAN} çarpılarak elde edilmiştir. Her hastanın global TLG’si, seçilen tüm fokal lezyonların TLG’lerinin toplamı olarak tanımlanmıştır. Deauville skoru 1-3 arası negatif, 4-5 pozitif olarak değerlendirilmiştir. PET metabolik parametreleri, hastalaların tanı anındaki, 2-4 siklus kemoterapi sonrası ve tedavi sonunda çekilen PET-BT görüntülerinden elde edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Metot

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher testi kullanılmıştır. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilmiş, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ölümü etkileyen bağımsız risk faktörleri ise logistik regresyon analizi kullanılarak belirlenmiştir. Sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için de Cox Regresyon Analizi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki uyum Kappa katsayısı ve sınıf-içi korelasyon katsayısı ile belirlenmiştir. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi $r \geq 0.91$ ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var; $0.90 \leq r \leq 0.71$ ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi; $0.70 \leq r \leq 0.51$ ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde; $0.50 \leq r \leq 0.31$ ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük; $r \leq 0.3$ ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmıştır. SUV_{MAX} ve Deauville arasındaki neden sonuç ilişkisini saptamak için çoklu doğrusal regresyon (Multiple Linear Regression Analysis) analizinden faydalanılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 142 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 44,4'ü kadın, % 55,6'sı erkektir. Hastaların % 19,7'si ölmüştür. Ortanca takip süresi 66,6 (2-321) aydır. Hastaların ortalanca yaşı 33 (17-78) yıldır; ölen hastaların ortalanca yaşı 32 (17-64) iken; yaşayanların ortalanca yaşı 44 (20-78) yıldır (Tablo 6) ($p < 0,01$).

Tablo 6. Demografik dağılım tablosu

	N	Ortalama	Ortanca	Min-Maks
Yaş	142	36,7	33,5	17-78
Takip Süresi (ay)	142	74,1	66,6	2,0-321,3

Hastaların tedaviye yanıt şekilleri incelendiğinde % 12'sinin refrakter, % 4,9'unun erken relaps, % 19'unun geç relaps olduğu saptanmıştır. Hastaların % 35,3'ünde progresyon geliştiği saptanmış olup, % 48,5'inde B semptomu; % 11,9'unda Bulky hastalık saptanmıştır (Tablo 7).

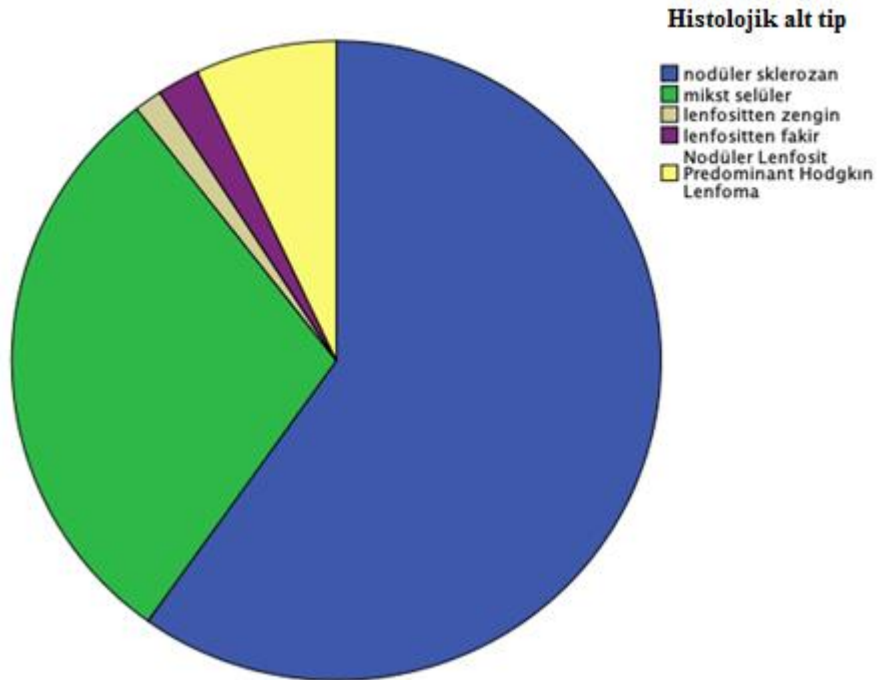
Tablo 7. Demografik ve klinik verilerin dağılım tablosu

		n	%
ECOG	0	47	43,5
	1	36	33,3
	2	22	20,4
	3	3	2,8
Tedaviye yanıt durumu 1	Tam Remisyon	91	63,8
	Refrakter	17	12,0
	Erken relaps	7	4,9
	Geç relaps	27	19,0
Tedaviye yanıt durumu 2	Tam remisyon	91	63,8
	Relaps	51	36,2
Tedaviye yanıt durumu 3	Tam remisyon	91	63,8
	Refrakter	17	12,1
	Relaps	34	24,1
Progresyon	Yok	90	64,7
	Var	49	35,3
B semptomu	Yok	40	28,1
	Var	69	48,5
	Bilinmeyen	33	23,2
Bulky Hastalık	Yok	113	79,5
	Var	17	11,9
	Bilinmeyen	12	8,4

Hastaların % 59,9'unun histolojik tipinin nodüler sklerozaan olduğu gözlenmiştir. Evre dağılımı incelendiğinde ise % 7,0 Evre 1, % 33'ü Evre 2, % 33,8'i Evre 3 ve % 19,7'si de Evre 4 tür (Tablo 8).

Tablo 8. Demografik ve klinik verilerin dağılım tablosu

		n	%
Histoloji	Nodüler Sklerozaan	85	59,9
	Mikst Selüler	42	29,6
	Lenfositten Zengin	2	1,4
	Lenfositten Fakir	3	2,1
	Nodüler Lenfosit Predominant	10	7,0
Evre	1	10	7,0
	2	47	33,0
	3	48	33,8
	4	28	19,7
	Bilinmeyen	9	6,3
Risk grubuna göre evre	Erken evre iyi risk	30	22,6
	Erken evre kötü risk	26	19,5
	İleri evre	77	57,9
Kemik iliği Tutulumu	Yok	106	74,6
	Var	28	19,7
	Bilinmeyen	8	5,6
Tedavi	4ABVD	6	4,9
	4ABVD+RT	9	7,3
	6ABVD	84	68,3
	6ABVD+RT	24	19,5



Şekil 1. Histolojik alt tip dağılımı

4.1. Uluslararası Prognostik Skorlarının Birbirleri ile Uyumlarının Karşılaştırması Sonuçları

IPS prognostik skorunun farklı versiyonlarının birbirleri arasındaki ilişki Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Uluslararası prognostik skorlarının dağılım tablosu

		n	%
IPS3	0	56	42,4
	1	55	41,7
	2	16	12,1
	3	5	3,8
IPS4	0	53	40,2
	1	52	39,4
	2	18	13,6
	3	8	6,1
	4	1	0,8
IPS7	0	14	10,6
	1	35	26,5
	2	35	26,5
	3	29	22,0
	4	13	9,8
	5	6	4,5

IPS3, IPS4 ve IPS7 prognostik skorlarının uyumlarını ölçmek için kappa ve sınıf- içi korelasyon katsayılarına (r) bakılmıştır. IPS3 ve IPS4 arasındaki kappa katsayısı 0.90; $r = 0.94$ (% 95 GA 0.91-0.95) olarak bulunmuştur. Bu sonuç bu iki skora sonuçlarının istatistiksel anlamlı olarak birbirlerine benzer sonuçlar verdiklerini göstermiştir. IPS3 ve IPS7 arasındaki kappa katsayısı 0.39; $r = 0.63$ (% 95 GA 0.51-0.72) olarak bulunmuştur. Bu sonuç ile bu iki skora sonuçlarının uyumunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptansa da kappa uyumunun düşük; korelasyon katsayı değerinin orta düzeyde olduğu saptanmıştır. IPS4 ve IPS7 arasındaki kappa katsayısı 0.42; $r = 0.72$ (% 95 GA 0.62-0.79) olarak bulunmuştur.

Üç skordan en iyi uyum IPS3 ve IPS4 arasında olduğu; daha sonra da IPS4 ve IPS7 arasında olduğu bulunmuştur.

Tablo 10. Uluslararası prognostik skorlarının dağılım tablosu

IPS	IPS3		IPS4		IPS7	
	n	%	n	%	n	%
Düşük Risk	56	42,4	53	40,2	84	63,6
Orta Risk	71	53,8	70	53,0	42	31,8
Yüksek Risk	5	3,8	9	6,8	6	4,5

Hastaların IPS skorlamaları evre 3-4 olan hastalarda yeniden değerlendirilmiştir. Bu durumda 75 hastanın IPS puanlaması arasındaki uyum değerlendirilmiştir. IPS3 ve IPS4 arasındaki kappa katsayısı 0.85; $r=0.96$ (% 95 GA 0.94-0.98) olarak bulunmuştur. Bu sonuç bu iki skarlama sonuçlarının istatistiksel anlamlı olarak birbirlerine benzer sonuçlar verdiklerini, birbirleri yerine kullanılabilir olduklarını göstermiştir. IPS3 ve IPS7 arasındaki kappa katsayısı 0.42; $r= 0.66$ (% 95 GA 0.51-0.77) olarak bulunmuştur. Bu sonuç bu iki skarlama sonuçlarının uyumlarının istatistiki olarak anlamlı olduğu saptansa da kappa uyumunun düşük; korelasyon katsayı değerinin orta düzeyde olduğu saptanmıştır. IPS4 ve IPS7 arasındaki kappa katsayısı 0.44; $r= 0.75$ (% 95 GA 0.62-0.83) olarak bulunmuştur. Bu sonuç bu iki skarlama sonuçlarının uyumlarının istatistiki olarak anlamlı olduğu saptansa da kappa uyumunun düşük; ancak korelasyon katsayının yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastaların IPS skorlamaları evre 1-2 olan hastalarda yeniden değerlendirilmiştir. Bu durumda 54 hastada IPS puanlaması arasındaki uyum değerlendirilmiştir. IPS3 ve IPS4 arasındaki kappa katsayısı 0.96; $r=0.96$ (% 95 GA 0.94-0.98) olarak bulunmuştur. Bu sonuç bu iki skarlama sonucunun istatistiksel anlamlı olarak mükemmel düzeyde uyumlu olduklarını, birbirleri yerine kullanılabilir olduklarını göstermiştir. IPS3 ve IPS7 arasındaki kappa katsayısı 0.18; $r= 0.33$ (% 95 GA 0.19-0.34) olarak bulunmuştur. Bu sonuç bu iki skarlama sonuçlarının istatistiksel olarak uyumlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve birbirleri ile korelasyon göstermediğini ifade etmektedir. IPS4 ve IPS7 arasındaki kappa katsayısı 0.39; $r= 0.56$ (% 95 GA 0.25-0.59) olarak bulunmuştur. Bu sonuç bu iki skarlama sonuçlarının uyumlarının istatistiki olarak anlamlı olduğu saptansa da kappa uyumunun düşük; korelasyon katsayının orta düzeyde olduğu saptanmıştır.

Tablo 11. Uluslararası prognostik skorlarının dağılım tablosu

Evre 3-4						
IPS	IPS3		IPS4		IPS7	
	n	%	n	%	n	%
Düşük Risk	24	32,0	22	29,3	35	46,7
Orta Risk	46	61,3	44	58,7	36	48,0
Yüksek Risk	5	6,7	9	12,0	4	5,3
Evre 1-2						
IPS						
Düşük Risk	31	54,4	30	52,6	48	84,2
Orta Risk	24	42,1	25	43,9	5	8,8
Yüksek risk	0	0	0	0	2	3,5

4.2. Değişkenlerin Sonuca Göre Karşılaştırma Sonuçları ve Kesim Değerlerinin Belirlenmesi

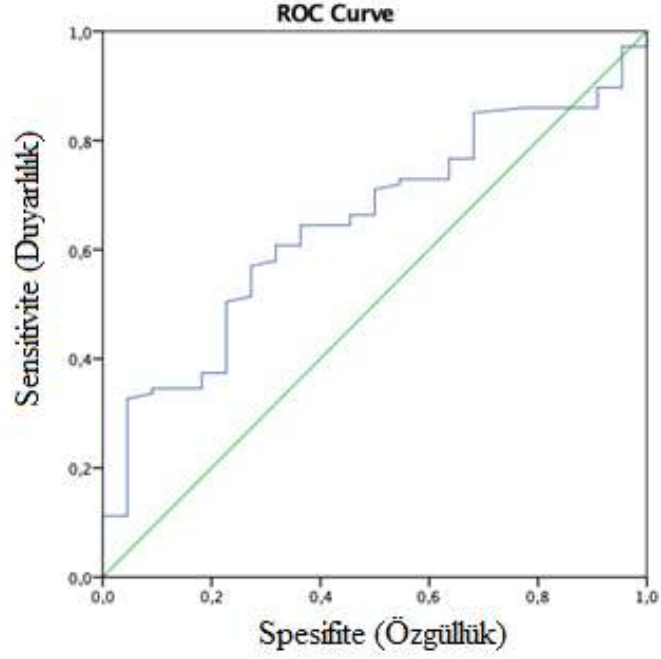
Tablo 12’de hastaların toplamda ve yaşam durumlarına göre laboratuvar ve klinik değişkenlerinin ortalama ya da ortanca olarak dağılımları özetlenmiştir. PNI değeri ölen hastalarda, yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0.029$). SII değeri ile sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 12).

Lenfosit sayısı ve yüzdesi, NLR, LMR, LDH ve B2 mikro globülin değerleri yaşayan ve ölen hastalar açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Tablo 12’deki diğer değişkenler sonuç açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 12. Sonuca ve toplama göre laboratuvar - klinik değişkenlerin dağılımı

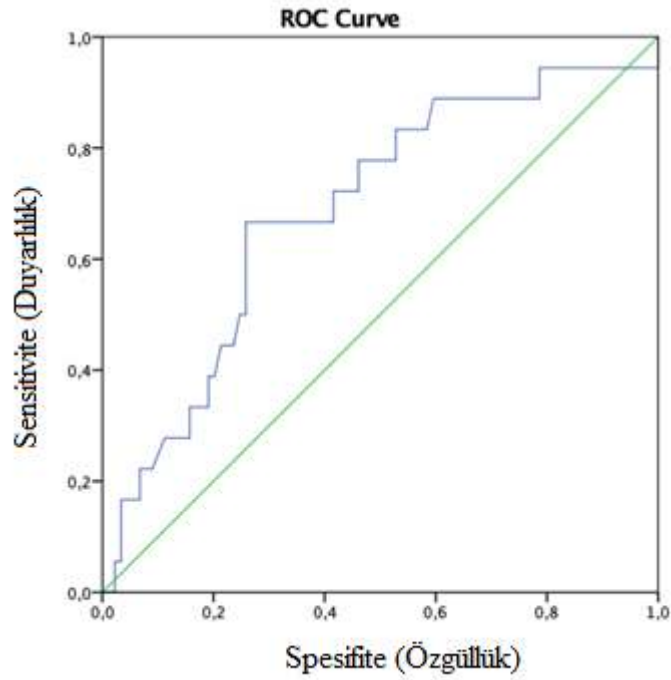
	Toplam		Yaşıyor		Ölüm		p
	n	Ortanca (Min-Max)	n	Ortanca (Min-Max)	n	Ortanca (Min-Max)	
PNI	129	47,1(9,1-72,6)	107	47,8(9,1-72,6)	22	42,3(23,2-55,4)	0,029
SII	131	1303,6(33,1-11703,0)	109	1275,4(33,1-11703,0)	22	1685,3(39,7-7800,7)	0,343
Sedimantasyon	88	43(2-120)	75	43,0(2-120)	13	47,0(3-120)	0,552
Albumin	128	3,8(1,4-5,2)	106	3,9(1,4-5,2)	22	3,7(1,9-4,5)	0,298
Lökosit	131	9,28(1,6-25,1)	109	9,5(2,7-25,1)	22	8,6(1,6-18,2)	0,408
Nötrofil	131	6,3(0,25-19,8)	109	6,3(1,3-19,8)	22	6,4(0,3-15,1)	0,958
Lenfosit	131	1,6(0,3-5,9)	109	1,7(0,3-5,9)	22	1,2(0,4-2,3)	0,002
Lenfosit %	131	17,5(3,6-56,2)	109	18,5(3,6-53,0)	22	14,1(5,5-56,2)	0,023
NLR	131	4,2(0,28-25,7)	109	3,7(0,5-25,7)	22	5,3(0,3-13,1)	0,024
Hemoglobin	131	12,2±2,2	109	12,4±2,2	22	10,8±1,8	0,002
Trombosit	131	320(12-967)	109	324,0(12-967)	22	270,0(87-866)	0,086
PLR	131	212,2(6,0-843,1)	109	203,0(6,0-843,1)	22	268,0(64,8-715,7)	0,192
Monosit	131	0,6(0,1-2,31)	109	0,6(0,1-2,3)	22	0,6(0,2-1,8)	0,562
LMR	131	2,5(0,4-16,7)	109	2,8(0,4-16,7)	22	1,8(0,9-5,0)	0,022
Eozinofil	131	0,2(0,0-2,7)	109	0,2(0,0-2,7)	22	0,1(0,0-0,4)	0,296
Bazofil	131	0,04(0,0-0,4)	109	0,0(0,0-0,4)	22	0,1(0,0-0,1)	0,451
MPV	131	8,5±1,6	109	8,4±1,6	22	8,5±1,5	0,957
LDH	129	239(19-856)	106	221,5(19-856)	22	373,0(127-682)	0,031
B2 mikroglobulin	107	2,3(0,5-6,7)	89	2,1(0,6-6,7)	18	2,7(0,5-5,6)	0,012

PNI için bir kesim değeri elde etmek için ROC analizi yapılmıştır. Sonuç olarak % 64,5 sensivite, % 63,6 spesifite ile PNI değeri <44,35 (% 95 GA 0.54-0.76; $p=0.029$) mortalite ile ilişkili bulunmuştur.



Şekil 2. PNI için ROC eğrisi

Lenfosit sayısı ve yüzdesi, NLR, LMR, LDH, B2 mikroglobulin için bir kesim değeri elde etmek üzere ROC analizi yapılmıştır. Sonuç olarak % 72,5 sensitivite, % 72,8 spesifite ile hastanın lenfosit değeri için $< 1,33$ % 70,5 olasılıkla (% 95 GA 0,60-0,81; $p=0,002$), % 62,4 sensitivite, % 77,3 spesifite ile hastanın Lenfosit yüzdesi $< 16,31$ % 65,4 olasılıkla (% 95 GA 0,54-0,77; $p=0,023$), % 72,7 sensitivite, % 67,9 spesifite ile $NLR > 4,84$ % 65,3 olasılıkla (% 95 GA 0,53-0,77; $p=0,024$), % 64,2 sensitivite % 68,2 spesifite ile $LMR < 2,09$ % 65,5 olasılıkla (% 95 GA 0,54-0,77; $p=0,022$), % 60,9 sensitivite, % 69,8 spesifite ile LDH için $> 312,5$ ise hasta % 64,4 olasılıkla (% 95 GA 0,51-0,78; $p=0,031$), % 66,7 sensitivite, % 74,2 spesifite ile, B2 mikroglobülin $> 2,59$ ise % 68,8 (% 95 GA 0,55-0,82; $p=0,012$) olasılıkla mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Lenfosit sayısı için 1,33, lenfosit yüzdesi için 16,31, NLR, χ^2 4,84, LMR için 2,09, LDH için 312,5, B2 mikroglobulin için 2,59 değerleri anlamlı bulunmuştur (Şekil 3-4).



Şekil 3. B2 mikro globülin için ROC eğrisi

Tablo 13. PET-BT metabolik parametreleri ile klinik değişkenlerin ilişkisi

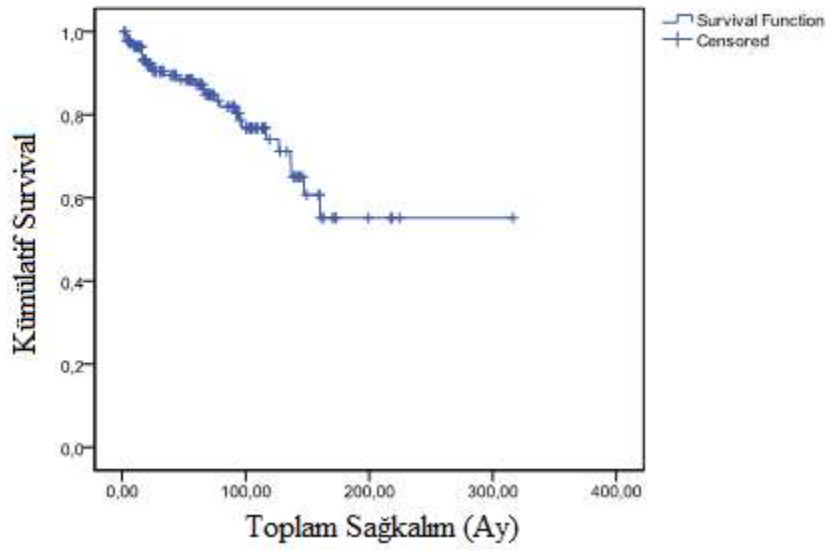
	Toplam		Yaşıyor		Ölü		
	n	Ortanca (Min-Max)	n	Ortanca (Min-Max)	n	Ortanca (Min-Max)	P
SUV _{MAX} TÖ	54	16,2(2,6-46,6)	52	16,0(2,6-46,6)	2	24,4(19,5-29,2)	0,101
SUV _{MAX} iPET	62	1(1-32)	59	1,0(1-32)	3	1,0(1-2)	0,951
SUV _{MAX} TS	56	1(1-16,1)	54	1,0(1,0-13,6)	2	15,4(14,8-16,1)	0,001
SUV _{MEAN} TÖ	52	8,4(1,4-23,4)	50	8,4(1,4-23,4)	2	11,4(8,3-14,5)	0,386
SUV _{MEAN} iPET	62	1(1,0-13,0)	59	1,0(1-13)	3	1,0(1-1)	0,450
SUV _{MEAN} TS	56	1(1,0-9,2)	54	1,0(1,0-8,4)	2	8,2(7,3-9,2)	0,005
MTV TÖ	52	48,2(6,3-834,0)	50	45,4(6,3-834,0)	2	109,9(86,5-133,3)	0,339
MTV iPET	62	0(0,0-165,7)	59	0,0(0-165,7)	3	0,0(0,0-15,2)	0,926
MTV TS	56	0(0,0-36,7)	54	0,0(0,0-36,4)	2	24,8(12,9-36,7)	0,012
TLG TÖ	52	456,1(20,1-6300,0)	50	429,8(20,1-6300,0)	2	1209,3(1134,7-1284,0)	0,199
TLG iPET	62	1(1-2880)	59	1,0(1-2880)	3	1,0(1,0-16,3)	0,975
TLG TS	56	1(1-238,9)	54	1,0(1,0-238,9)	2	154,2(118,0-190,4)	0,005
DEAUVILLE TÖ	51	5,0(2-5)	49	5,0(2-5)	2	5,0(5-5)	0,508
DEAUVILLE iPET	62	1,0(1-5)	59	1,0(1-5)	3	1,0(1-2)	1,000
DEAUVILLE TS	57	1,0(1-5)	54	1,0(1-5)	3	5,0(1-5)	0,078

TÖ: Tedavi öncesi, iPET: Tedavi arası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 13’de PET-BT metabolik parametrelerinin ortanca dağılımları özetlenmiştir.

4.3. Yaşam Eğrisi Verileri

Hastaların tahmini ortalama genel sağkalımının 220,1±17,1 ay olduğu saptanmış; 1 yıllık sağkalımı % 96, 3 yıllık sağkalımı % 89 ve 5 yıllık sağkalımı % 87 olarak hesaplanmıştır (Şekil 5).



Şekil 4. Genel sağkalım eğrisi

Histolojik alt tiplerin ve bulky hastalığın sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı olarak bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Tedaviye alınan yanıt sağkalım üzerinde etkili bulunmuş; refrakter ve erken relaps olan olgularda sağkalım daha kısa bulunmuştur. Tam remisyon olanların 5 yıllık sağkalımının % 95, refrakter olanların 5 yıllık sağkalımının % 38,6, erken relaps olan hastaların 5 yıllık sağkalımının % 60,0 ve geç relaps olan hastaların 5 yıllık sağkalımının % 92,6 olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$, Kaplan Meier -Log-rang). Progresyon gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşam eğrileri karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı farklılık elde edilmiştir. Progresyon gelişen hastaların sağkalımının daha kısa olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$, Kaplan Meier -Log-rang).

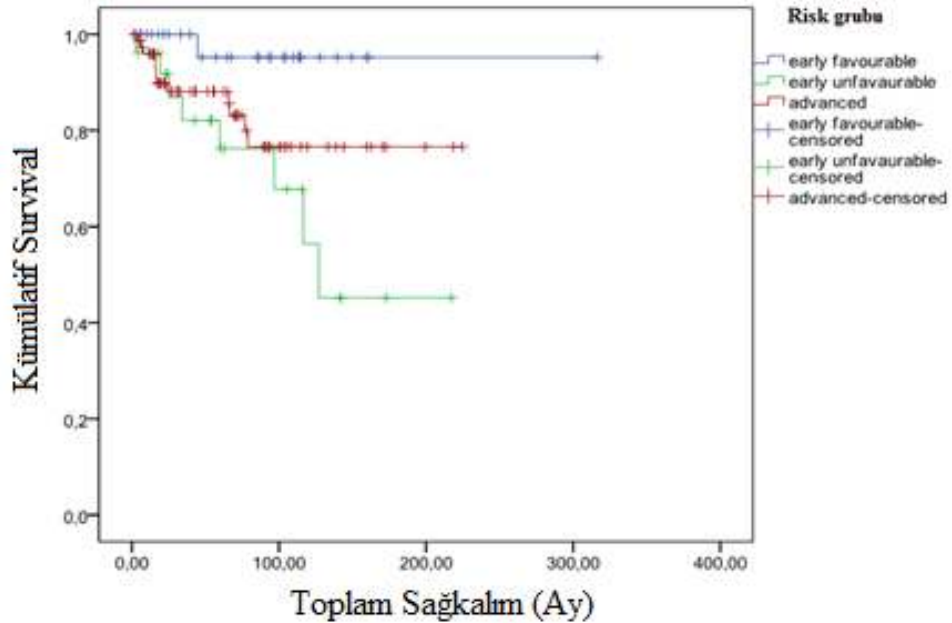
Erken evre kötü risk grubundaki hastaların diğer evrelere göre sağkalımlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0,035$, Kaplan Meier -Log-rang).

Tedaviye yanıt incelendiğinde, tam remisyon elde edilen olguların ortalama sağkalımlarının $288,2\pm15,6$ ay; refrakter olan hastaların ortalama sağkalımlarının $47,1\pm10,4$ ay; erken relaps gelişen hastaların ortalama sağkalımlarının $90,0\pm25,1$ ay; geç relaps gelişen hastaların ortalama sağkalımlarının $161,7\pm14,4$ ay olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$, Kaplan Meier -Log-rang). Sonuç olarak refrakter olan hastaların Şekil 8’de de görüldüğü gibi en kısa sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır.

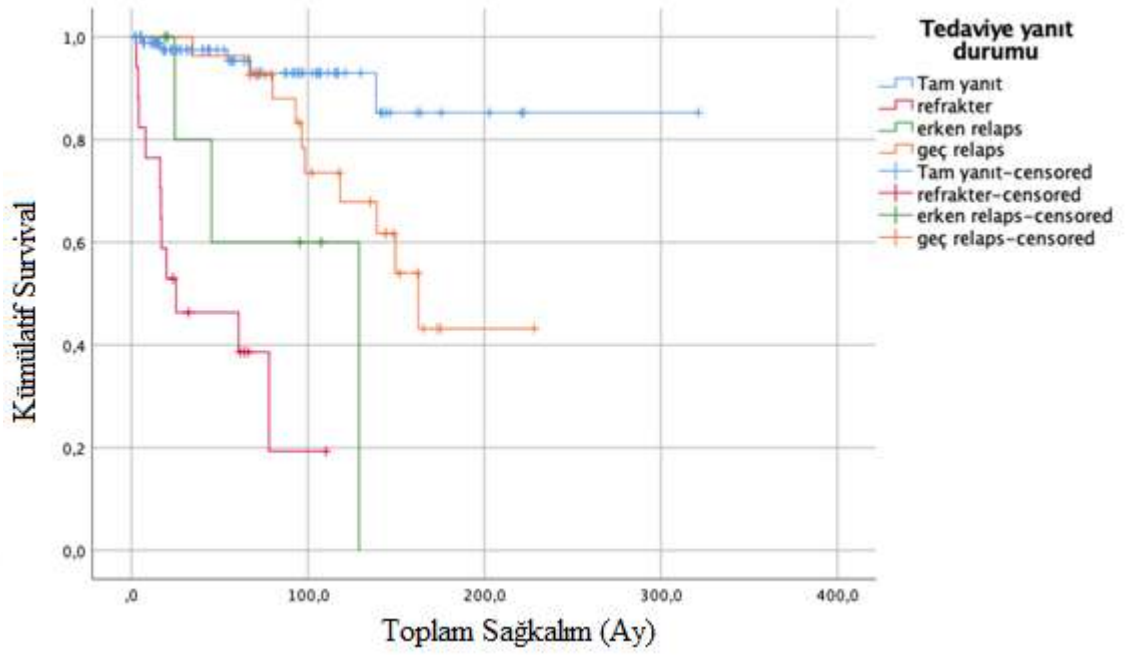
B semptomu olan ve olmayan hastaların yaşam eğrileri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmiştir. B semptomu olanların yaşam süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır (p=0,005, Kaplan Meier -Log-rang) (Tablo 14).

Tablo 14. Demografik özelliklere göre yaşam süresi analizi

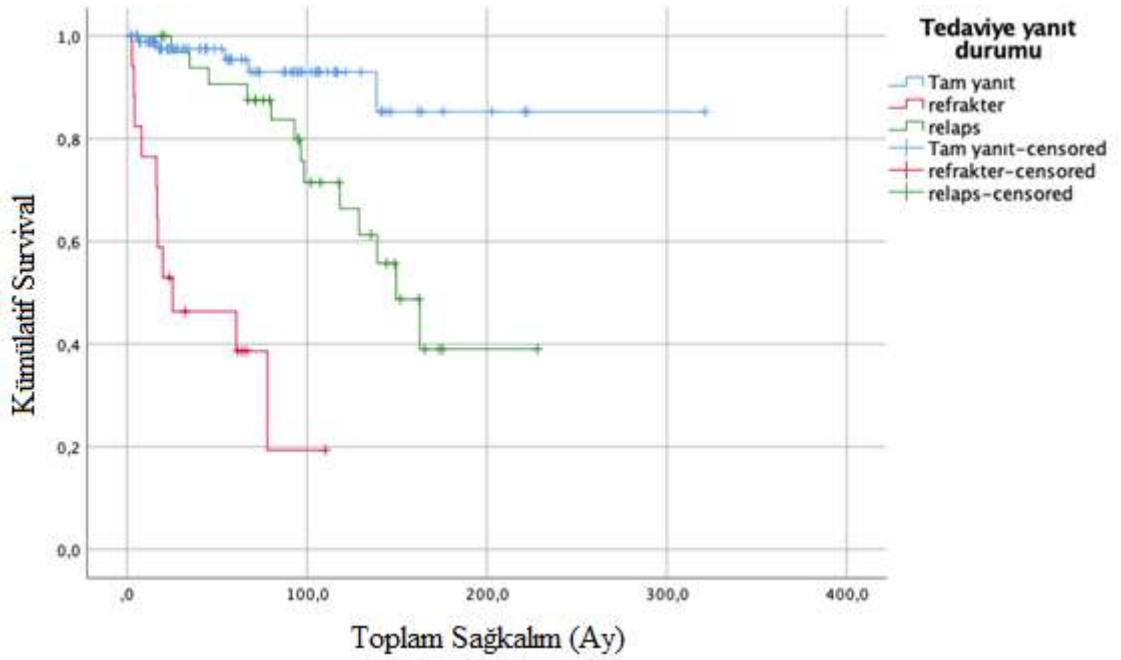
	Ortalama	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı Ortalama için		1.yıllık sağkalım %	3.yıllık sağkalım %	5.yıllık sağkalım %	p
			Alt limit	Üst limit				
Toplam Sağkalım	220,1	17,1	186,7	253,5	96,4	89,5	87,3	-
Tedaviye yanıt durumu 1								
Tam remisyon	288,2	15,6	257,6	318,8	98,8	97,4	95,0	<0,0001
Refrakter	47,1	10,4	26,7	67,5	70,6	46,3	38,6	
Erken relaps	90,0	25,1	40,8	139,2	80,0	60,0	60,0	
Geç relaps	161,7	14,4	133,6	189,9	96,3	96,3	92,6	
Tedaviye yanıt durumu 2								
Tam remisyon	288,2	15,6	257,6	318,8	98,8	97,4	95,0	<0,0001
Relaps	127,8	13,4	101,5	154,1	90,2	77,9	73,6	
Tedaviye yanıt durumu 3								
Tam remisyon	288,2	15,6	257,6	318,8	98,8	97,4	95,0	<0,0001
Refrakter	47,1	10,4	26,7	67,5	70,6	46,3	38,6	
Relaps	155,7	14,1	128,1	183,1	96,9	93,8	87,5	
Risk grubuna göre sağkalım								
Erken evre iyi risk	303,4	12,6	278,6	328,1	92,5	92,5	92,5	0,035
Erken evre kötü risk	141,3	19,8	102,5	180,0	96,2	82,1	76,3	
İleri evre	182,1	11,2	160,1	203,9	95,9	88,1	85,6	
Bulky Hastalık								
Yok	258,1	15,4	227,9	288,2	97,3	91,7	88,6	0,071
Var	145,9	22,8	101,1	190,7	88,2	75,6	68,8	



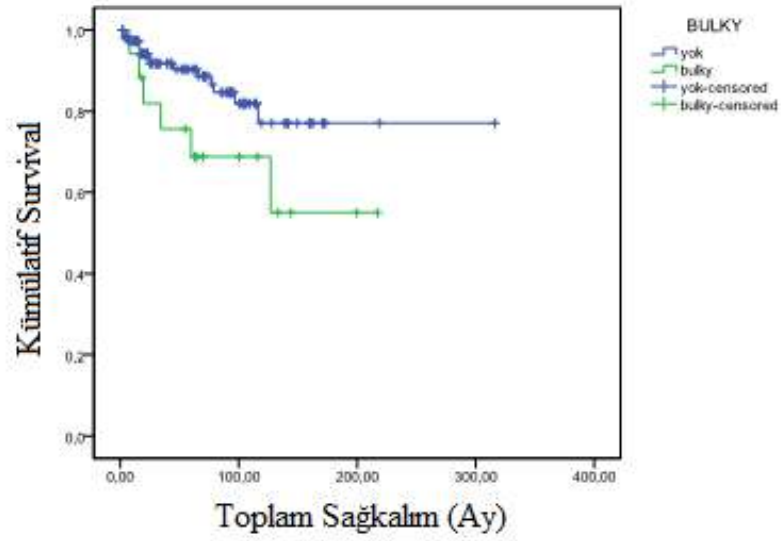
Şekil 5. Risk grubuna göre sağkalım eğrisi



Şekil 6. Tedaviye yanıt durumu 1'e göre sağkalım eğrisi



Şekil 7. Tedaviye yanıt durumu 3'e göre sağkalım eğrisi

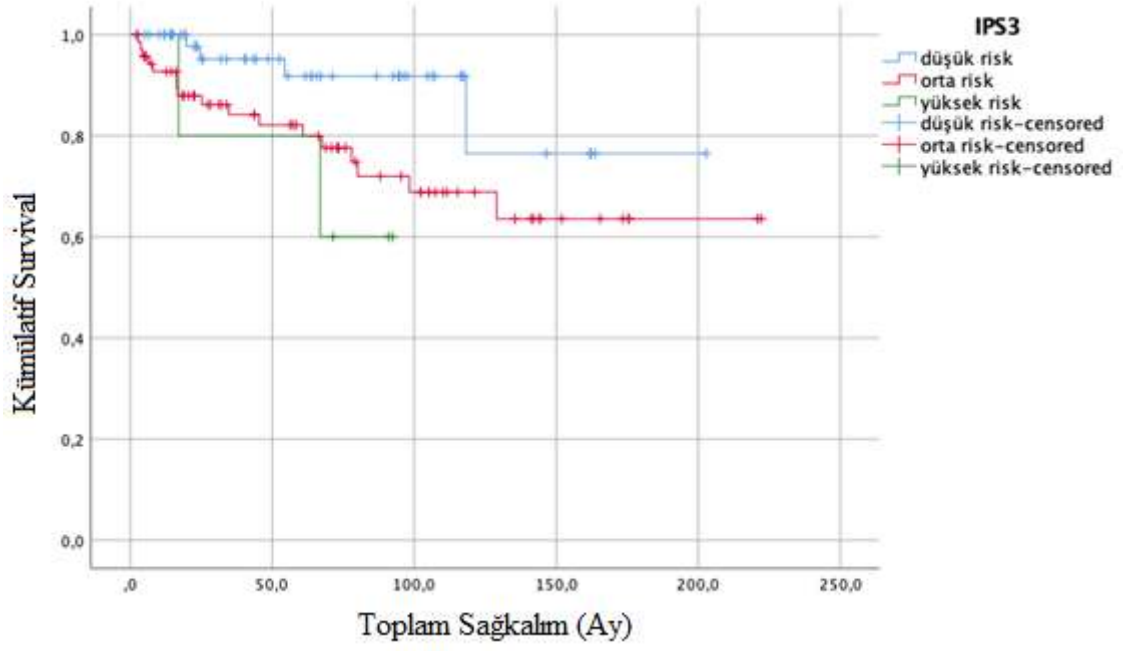


Şekil 8. Bulky hastalığa göre sağkalım eğrisi

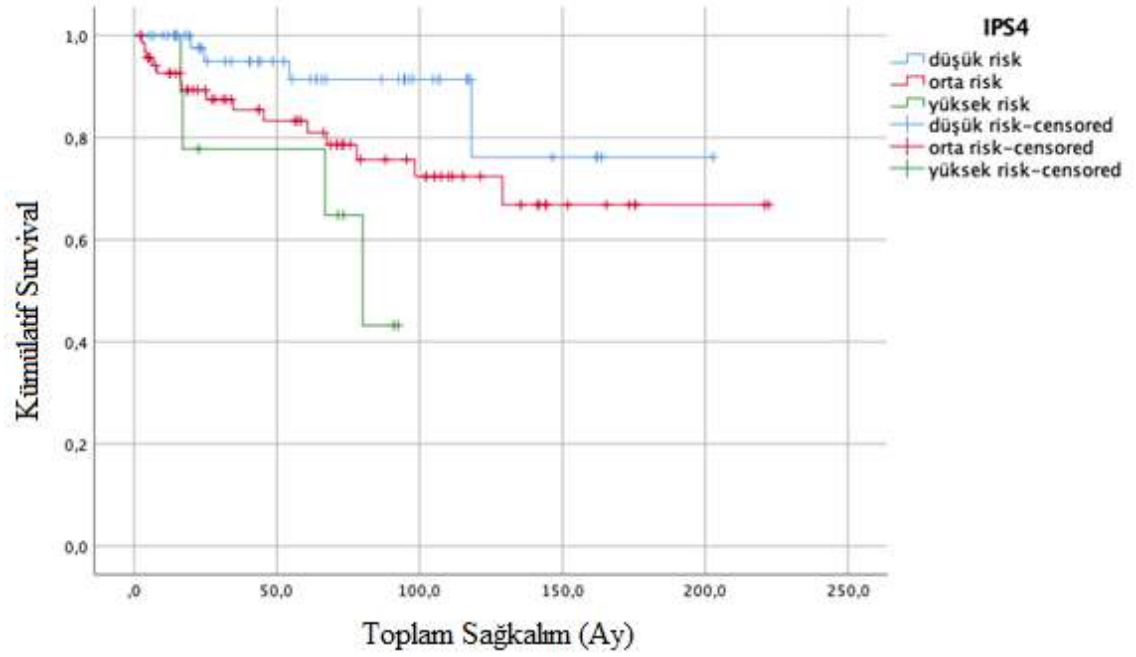
IPS prognostik skorlamalarına göre sağkalım eğrileri hesaplanmıştır. Üç farklı skorlama içinde risk arttıkça sağkalımın azaldığı saptanmıştır. IPS nin üç farklı skorlama yöntemi uygulandığında IPS-3 skorlama sistemine göre yüksek riskli hastaların 5 yıllık sağkalımının % 60; IPS-4 skorlama sistemine göre yüksek riskli hastaların 5 yıllık sağkalımının % 64,8; IPS-3 skorlama sistemine göre yüksek riskli hastaların 5 yıllık sağkalımının % 53,3 olarak hesaplanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. IPS prognostik skorlarının sağkalım üzerine etkisi

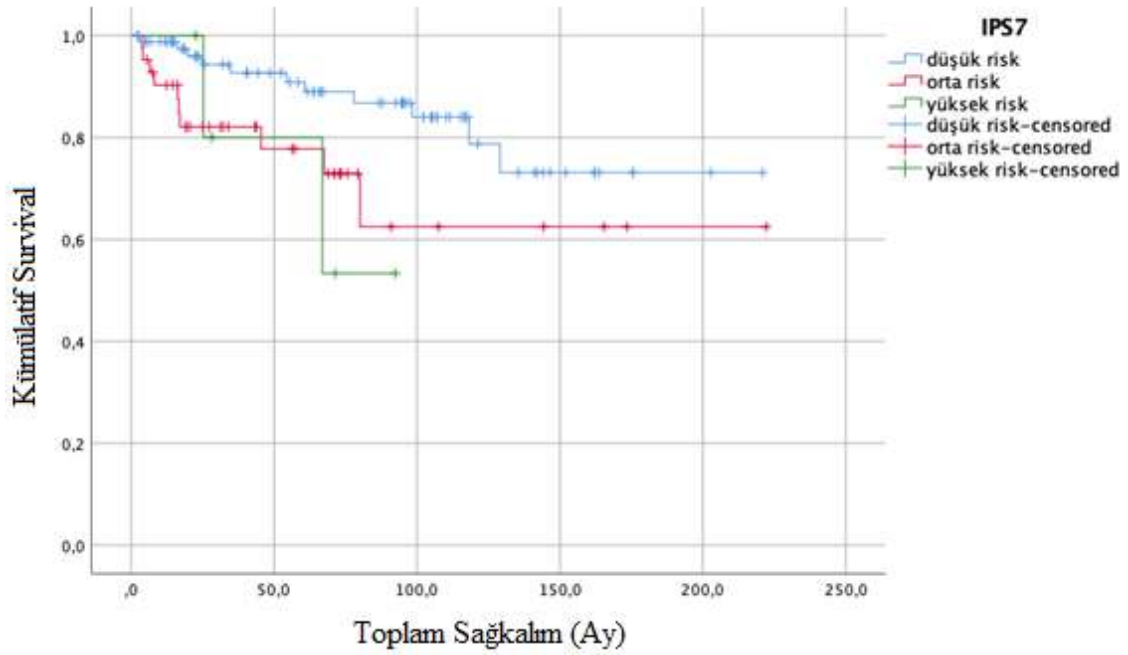
	Tahmini ortalama	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı Ortalama için		1.yıllık sağkalım %	3.yıllık sağkalım %	5.yıllık sağkalım %	p
			Alt limit	Üst limit				
IPS3								
Düşük Risk	180,6	13,4	154,3	206,9	97,7	95,2	95,2	0,029
Orta Risk	161,7	12,3	137,5	185,9	92,7	84,2	79,9	
Yüksek Risk	72,2	13,1	46,5	97,9	80,0	80,0	60,0	
IPS4								
Düşük Risk	180,2	13,5	153,7	206,7	97,6	94,9	94,9	0,011
Orta Risk	167,2	12,2	143,3	191,2	92,6	85,4	81,0	
Yüksek Risk	69,6	10,0	49,9	89,2	88,9	77,8	64,8	
IPS7								
Düşük Risk	185,7	10,3	165,4	205,9	97,4	92,7	90,7	0,039
Orta Risk	154,3	19,6	115,9	192,7	90,3	82,1	72,9	
Yüksek Risk	72,2	11,9	48,9	95,4	80,0	80,0	53,3	



Şekil 9. IPS-3 prognostik skoruna göre sağkalım eğrileri



Şekil 10. IPS-4 prognostik skoruna göre sağkalım eğrileri

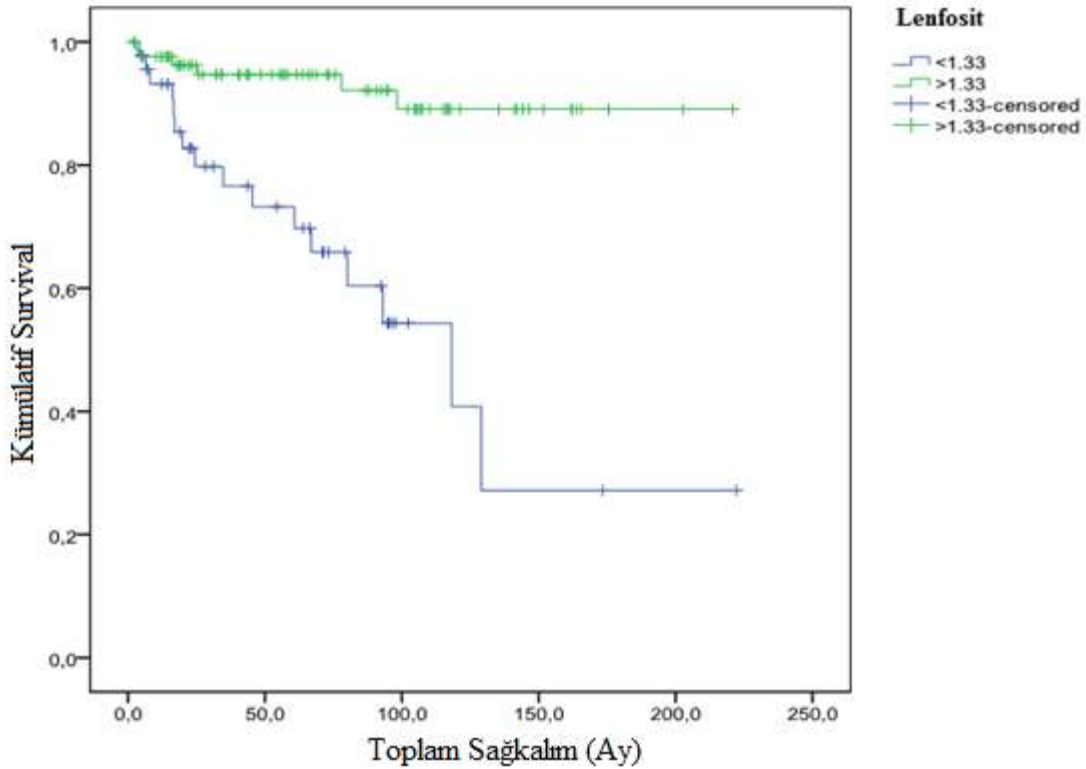


Şekil 11. IPS-7 prognostik skoruna göre sağkalım eğrileri

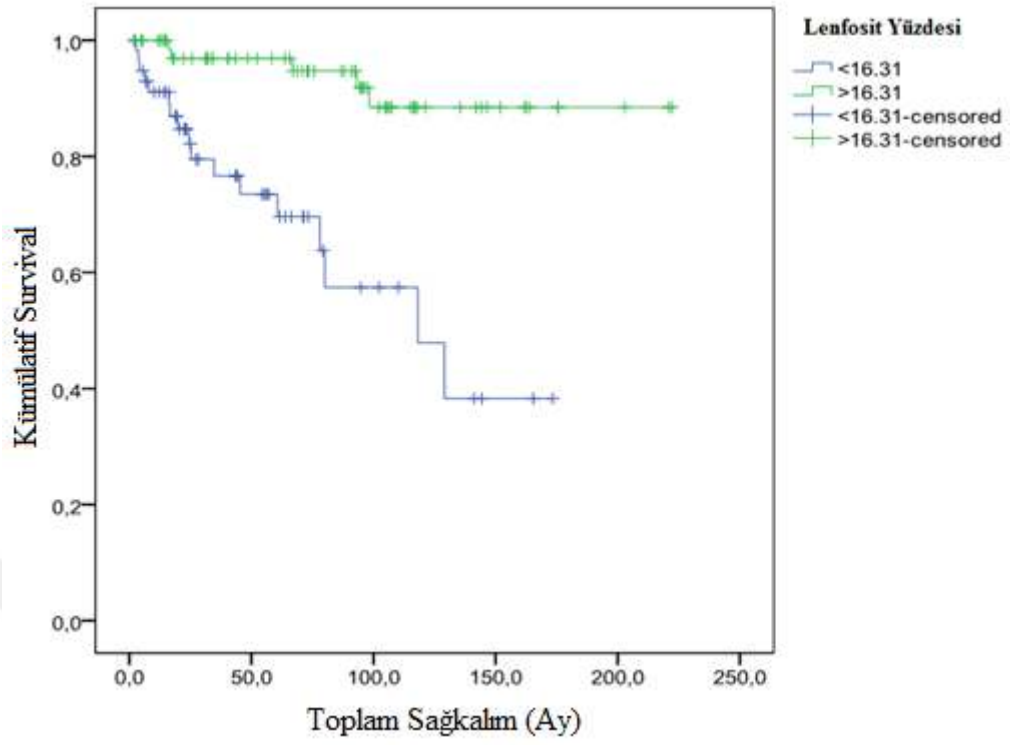
Lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesi, NLR, LDH, B2 mikroglobulin ve PNI değerleri için belirlediğimiz kesim değerlerinin sağkalımı etkileyip etkilemediği incelenmiştir. Lenfosit sayısı $<1,33$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 69,8; Lenfosit sayısı $> 1,33$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 92,1 olduğu saptanmıştır ($p= 0.0001$, Kaplan Meier -Log-rang). Lenfosit yüzdesi $<16,31$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 69,6; Lenfosit yüzdesi $>16,31$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 94,7 olduğu saptanmıştır ($p= 0.0001$, Kaplan Meier -Log-rang). NLR $<4,84$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 95,1; NLR $>4,84$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 68,8 olduğu saptanmıştır ($p= 0.0001$, Kaplan Meier -Log-rang). LDH ile sağkalım arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. B2 mikro globülin $<2,59$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 92,2; B2 mikro globülin $>2,59$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 68,3 olduğu saptanmıştır ($p= 0.002$, Kaplan Meier -Log-rang). PNI $<44,35$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 71,6; PNI $>44,35$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 92,9 olduğu saptanmıştır ($p= 0.002$, Kaplan Meier -Log-rang).

Tablo 16. Lenfosit sayısı ve yüzdesi, NLR, LDH, B2 mikroglobulin ve PNI parametreleri ile sağkalım ilişkisi

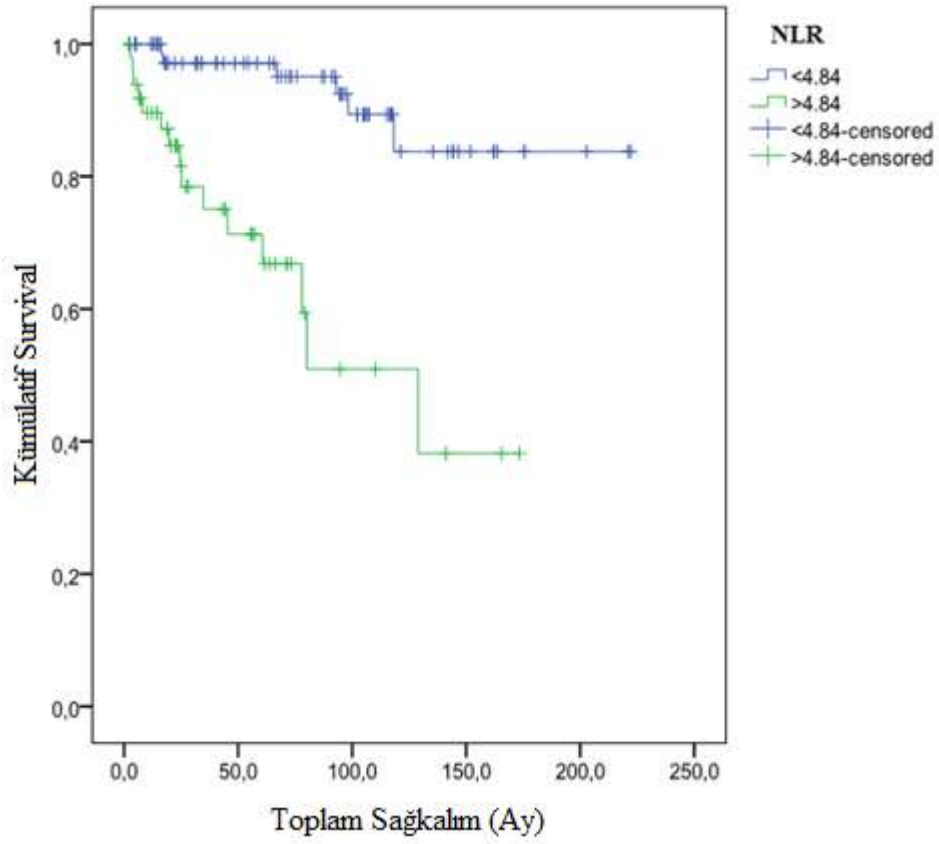
	Tahmini ortalama	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı Ortalama için		1.yıllık sağkalım %	3.yıllık sağkalım %	5.yıllık sağkalım %	p
			Alt limit	Üst limit				
Lenfosit								
<1.33	114,3	18,2	78,7	149,9	90,6	76,6	69,8	0,0001
>1.33	202,45	7,3	188,3	216,7	96,2	94,7	92,1	
Lenfosit %								
<16.31	107,3	11,9	84,0	130,6	91,1	76,7	69,6	0,0001
>16.31	204,5	7,5	189,7	219,3	96,9	96,9	94,7	
NLR								
<4.84	200,1	8,7	182,9	217,2	98,6	98,6	95,1	0,0001
>4.84	103,8	13,4	77,4	130,1	89,6	75,0	68,8	
LMR								
<2.09	131,9	17,8	97,0	166,9	92,1	79,6	72,1	0,0001
>2.09	198,1	8,1	182,1	214,0	97,2	94,1	91,7	
LDH								
<312.5	142,2	6,4	129,6	154,7	96,3	90,7	88,6	0,136
>312.5	158,6	13,7	131,8	185,4	95,4	85,3	82,7	
B2 mikroglobülin								
<2.59	194,6	10,9	173,3	215,9	98,3	94,8	92,2	0,002
>2.59	126,8	16,4	94,7	158,9	88,2	76,8	68,3	
PNI								
<44.35	144,6	17,8	109,6	179,6	90,1	78,6	71,6	0,002
>44.35	191,3	9,7	172,1	210,5	98,5	95,1	92,9	



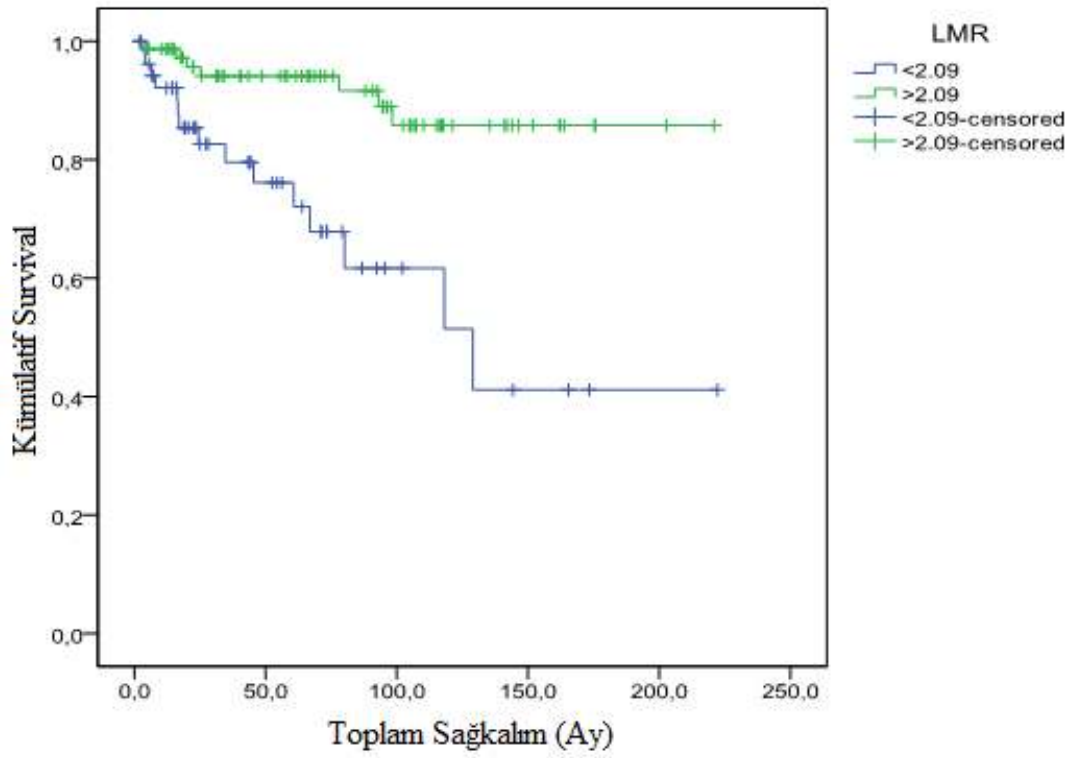
Şekil 12. Lenfosit sayısına göre sağkalım eğrisi



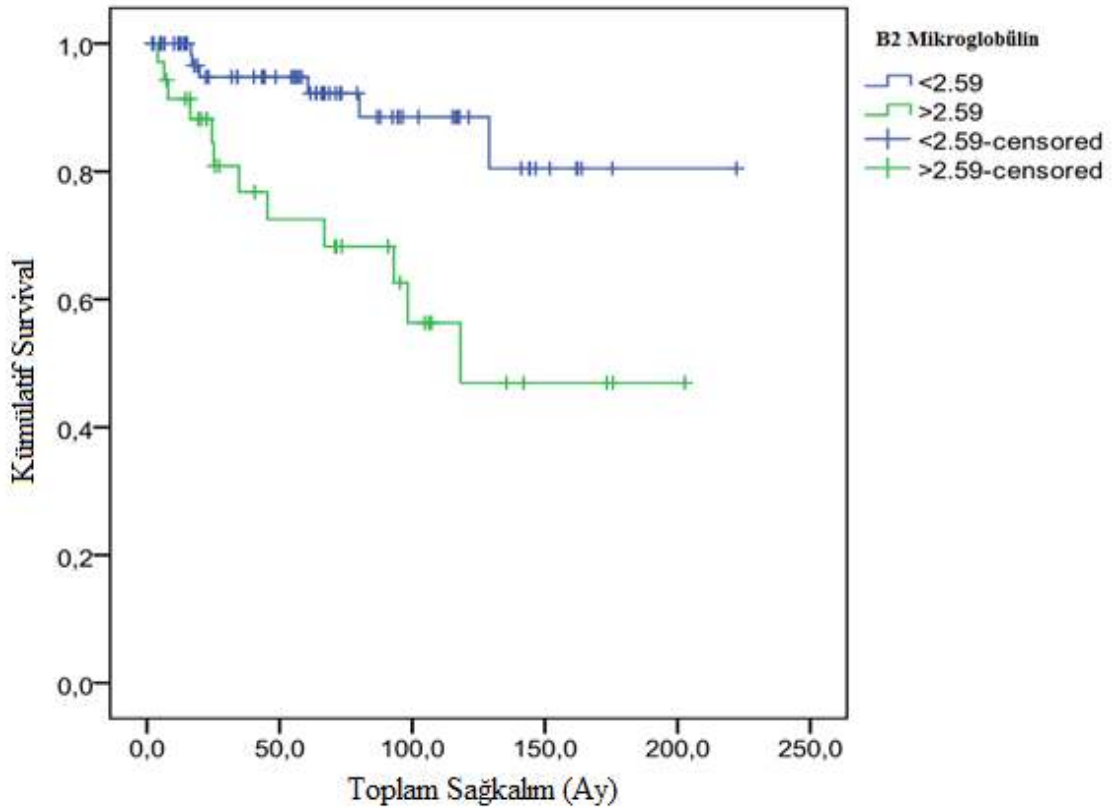
Şekil 13. Lenfosit yüzdesi ve sağkalım ilişkisi



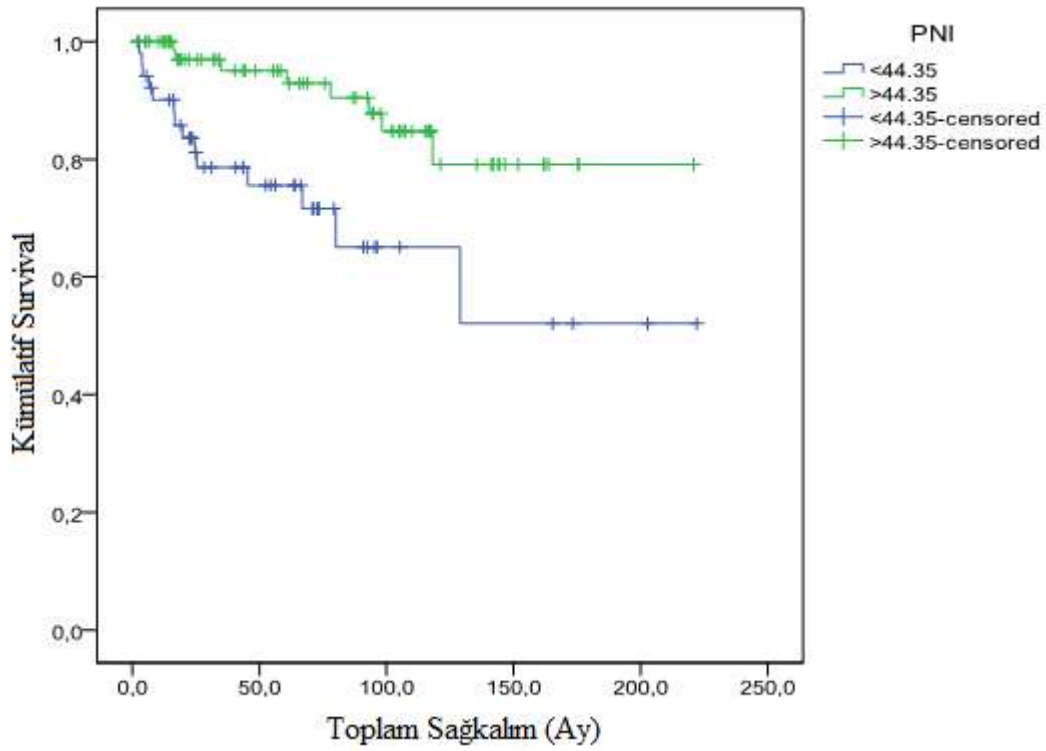
Şekil 14. NLR ve sağkalım eğrisi ilişkisi



Şekil 15. LMR ve sağkalım eğrisi ilişkisi



Şekil 16. B2 mikroglobülin ve sağkalım eğrisi ilişkisi



Şekil 17. PNI ve sağkalım eğrisi ilişkisi

4.4. Sağkalımı Etkileyen Bağımsız Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan parametreler kullanılarak, çok değişkenli (multivariate) analizleri yapılmış ve sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörlerinin araştırılması hedeflenmiştir. Cox regresyon analizi Backward-stepwise yöntemi ile model oluşturulmuştur. Hastaların hem tam remisyon, erken relaps, geç relaps, refrakter şeklinde gruplandığı 4'lü formda (Model 1) hem de tedaviye yanıt alınan ve refrakter olgular olarak 2'li formda (Model 2) gruplandırılarak değerlendirilmiştir ve sağkalımı etkileyen faktörlerden oluşan iki model oluşturulmuştur.

Regresyon modellerinde elde edilen hazard ratio değerlerinin güven aralıklarının çok geniş olduğu saptanmıştır. Güven aralıklarının geniş olması, hasta sayısının daha yüksek olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ifade etmektedir.

Model-1'e göre, hastanın yaşı > 45, hastalık tipinin tedaviye refrakter olması, B2 mikroglobülin değerinin >2.59 olması ve Lenfosit sayısının <1.33 olması sağkalım için bağımsız birer risk faktörü olarak bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17. Cox regresyon modeli-1

	B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio	Hazard Ratio için % 95 GA	
							Alt limit	Üst limit
Yaş >45	0,07	0,02	9,90	1	0,002	1,07	1,03	1,12
Tam remisyon			17,99	3	0,0001			
Geç Relaps	-1,08	1,32	0,67	1	0,414	0,34	0,03	4,53
Refrakter hastalık	3,88	1,08	12,82	1	0,0001	48,38	5,79	404,29
Relaps	0,95	0,84	1,28	1	0,258	2,58	0,50	13,27
Lenfosit sayısı < 1.33	2,55	1,02	6,26	1	0,012	12,81	1,74	94,45
B2 mikroglobülin > 2.59	2,74	0,84	10,58	1	0,001	15,56	2,98	81,28

Model-2'ye göre, hastanın yaşı, B2 mikroglobülin değerinin >2,59 olması ve Lenfosit sayısının <1,33 olması ve tedaviye yanıt durumunun sağkalım için bağımsız birer risk faktörü olduğu bulunmuştur (Tablo 18).

Tablo 18. Cox regresyon modeli-2

	B	SE	Wald	df	p	Hazard Ratio	Hazard Ratio için % 95 GA	
							Alt limit	Üst Limit
Yaş>45	0,06	0,02	7,56	1	0,006	1,06	1,02	1,10
Lenfosit <1.33	1,82	0,86	4,54	1	0,033	6,19	1,16	33,10
B2 mikroglobülin>2.59	1,19	0,57	4,45	1	0,035	3,30	1,09	10,01
Tedaviye yanıt Durumu	2,20	1,12	3,85	1	0,050	9,04	1,00	81,46

4.5. PET Metabolik Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

Bu bölümde sürekli değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Öncelikle SUV_{MAX}, SUV_{MEAN}, MTV, TLG ve Deauville değişkenlerinin birbirleri ile ilişkileri incelenmiştir. 142 hastanın 52 sinin SUV_{MAX}, SUV_{MEAN}, MTV, TLG ve Deauville sonuçlarına ulaşılabilmiştir. Bu nedenle PET metabolik parametrelerine göre sağkalım analizi 52 hasta üzerinden yapılmıştır.

SUV_{MAX} ile en güçlü korelasyonun Deauville arasında olduğu saptanmıştır (Tablo 19) (r=0.80). İki değişken arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur, hastanın SUV_{MAX} değeri yüksek ise Deauville değerinin de yüksek olması beklenir. SUV_{MAX} ile MTV arasında pozitif yönde düşük bir korelasyon saptanmıştır (r=0.41). SUV_{MAX} ile TLG arasında pozitif yönde orta düzey bir korelasyon saptanmıştır (r=0.64). SUV_{MEAN} ile Deauville arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır (r=0.78). SUV_{MEAN} ile MTV arasında istatistik anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır; SUV_{MAX} ile TGL arasında pozitif yönde orta düzey bir korelasyon saptanmıştır (r=0.52).

Tablo 19. SUV_{MAX}, SUV_{MEAN}, MTV, TLG ve Deauville arasındaki korelasyon

		SUV _{MEAN} TÖ	MTV TÖ	TLG TÖ	Deauville TÖ
SUV _{MAX} TÖ	r	0,89*	0,41*	0,64*	0,80*
	p	0,0001	0,002	0,0001	0,0001
SUV _{MEAN} TÖ	r		0,27	0,52*	0,78*
	p		0,053	0,0001	0,0001
MTV TÖ	r			0,94*	0,39*
	p			0,0001	0,005
TLG TÖ	r				0,60*
	p				0,0001

*p<0.005; r: korelasyon katsayısı

SUV_{MAX} ve Deauville arasındaki neden sonuç ilişkisini saptamak için çoklu doğrusal regresyon (Multiple Linear Regression Analysis) analizi yapılmıştır. Modele göre SUV_{MAX} ve Deauville arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkeni açıklama oranı R²=0,41 olarak bulunmuştur. Bu sonuç SUV_{MAX}'daki değişimin % 41'inin Deauville ile açıklanabileceğini göstermektedir. SUV_{MAX} ile diğer değişkenler arasında güçlü bir korelasyon saptanmadığı için regresyon analizi yapılmamıştır.

Tablo 20. SUV_{MAX} ve Deauville arasındaki ilişki

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p	B için % 95 GA	
	B	Std. Hata	Beta			Alt limit	Üst Limit
Sabit	-16,42	5,83		-2,8	0,007	-28,13	-4,71
DEAUVILLE TÖ	7,30	1,25	,639	5,82	0,000	4,79	9,82

Bağımlı değişken: SUV_{MAX}

Tüm değişkenler arasında pozitif yönde çok güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 21 ve 22). SUV_{MAX}, SUV_{MEAN}, MTV, TLG ve Deauville değişkenleri ile diğer laboratuvar değişkenleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 21. SUV_{MAX} iPET, SUV_{MEAN} iPET, MTV iPET, TLG iPET ve Deauville iPET arasındaki korelasyon

		SUV _{MEAN} iPET	MTV iPET	TLG iPET	Deauville iPET
SUV _{MAX} iPET	r	0,98*	0,97*	0,98*	0,99*
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
SUV _{MEAN} iPET	r		0,94*	0,96*	0,97*
	p		0,0001	0,0001	0,0001
MTV iPET	r			,99*	,97*
	p			0,0001	0,0001
TLG iPET	r				0,98*
	p				0,0001

*p<0.005; r: korelasyon katsayısı

Tablo 22. SUV_{MAX} TS, SUV_{MEAN} TS, MTV TS, TLG TS ve Deauville TS arasındaki korelasyon

		SUV_{MEAN} TS	MTV TS	TLG TS	Deauville TS
SUV _{MAX} TS	r	0,99*	0,99*	0,99*	0,99*
	p	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
SUV _{MEAN} TS	r		0,99*	0,99*	0,99*
	p		0,0001	0,0001	0,0001
MTV TS	r			0,99*	0,99*
	p			0,0001	0,0001
TLG TS	r				0,98*
	p				0,0001

*p<0.005; r: korelasyon katsayısı

4.6. Tedaviye Yanıt ile Pet Metabolik Parametrelerinin İlişkisi

Kemoterapi yanıtını değerlendirmek amacıyla yapılan ara değerlendirmede ölçülen SUV_{MAX} iPET, SUV_{MEAN} iPET, MTV iPET, TLG iPET ve Deauville iPET değişkenlerinin SUV_{MAX} ile ilişkisini detaylandırmak ve aralarındaki uyumu ölçmek için verileri pozitif ve negatif olarak gruplandırılmıştır.

Tedavi başlangıcında SUV_{MAX} ve Deauville arasındaki korelasyon güçlü bulunmuştur. Ancak kemoterapi sonrasındaki ölçümler değerlendirildiğinde bu iki parametre arasındaki ilişkinin zayıfladığı ve uyumun azaldığı saptanmıştır.

SUV_{MAX} iPET ve SUV_{MEAN} iPET, MTV iPET, TLG iPET parametreleri arasındaki uyumun ve korelasyonun çok güçlü olduğu belirlenmiştir. Ara dönemde SUV_{MAX} yerine diğer parametrelere bakılarak da tedavi konusunda karar verilebileceği saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. SUV_{MAX} iPET ve SUV_{MEAN} iPET, MTV iPET, TLG iPET ve Deauville iPET arasındaki uyum

	SUV_{MAX} iPET		Kappa & Sınıf-ici korelasyon katsayısı	PMcNemar
	-	+		
SUV_{MEAN} iPET				
-	45	1	0,96	1,000
+	0	16	0,96	
MTV iPET				
-	45	0	1,00	1,000
+	0	17	1,00	
TLG iPET				
-	45	0	1,00	1,000
+	0	17	1,00	
Deauville iPET				
-	45	11	0,53	0,001
+	0	6	0,42	

Progresyon ve SUV_{MAX} iPET ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0.020). SUV_{MAX} iPET'nin progresyon için risk ölçütünü incelediğimizde de odds ratio 5.6 (% 95 GA 1.3-23.4) olarak bulunmuştur. Yani hastanın SUV_{MAX} iPET değeri pozitif ise negatiflere göre progresyon olma olasılığı 5.6 (% 95 GA 1.3-23.4) kat daha fazladır.

Tablo 24. SUV_{MAX} iPET ile sonuç arasındaki ilişki

		SUV _{MAX} iPET – (neg)		SUV _{MAX} iPET + (pos)		p
		n	%	n	%	
Progresyon	Yok	41	91,1	11	64,7	0,020
	Var	4	8,9	6	35,3	
Tedaviye yanıt şekli	Tam Remisyon	40	88,9	11	64,7	0,154
	Refrakter hastalık	3	6,7	3	17,6	
	Erken Relaps	1	2,2	1	5,9	
	Geç Relaps	1	2,2	2	11,8	
Son Durum	Yaşıyor	43	95,6	16	94,1	1,000
	Ölü	2	4,4	1	5,9	

4.7. PET Metabolik Parametreleri-Hastalık Progresyonu İlişkisi

Bu kısımda 2-4 kemoterapi siklusu sonrası çekilen ara PET ve tedavi sonrası çekilen PET'in progresyon üzerine etkisi incelenmiştir. Kemoterapi sonrasında ara PET çekilen 61 hasta mevcut olup bu hastaların histolojileri incelendiğinde 45'inin Nodüler Sklerozan olduğu gözlenmiştir.

Grubun homojen olması açısından bu kısımda progresyon ve PET sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için sadece 45 Nodüler Sklerozan Hodgkin lenfoma histolojisine sahip hastanın sonuçları değerlendirilmiştir.

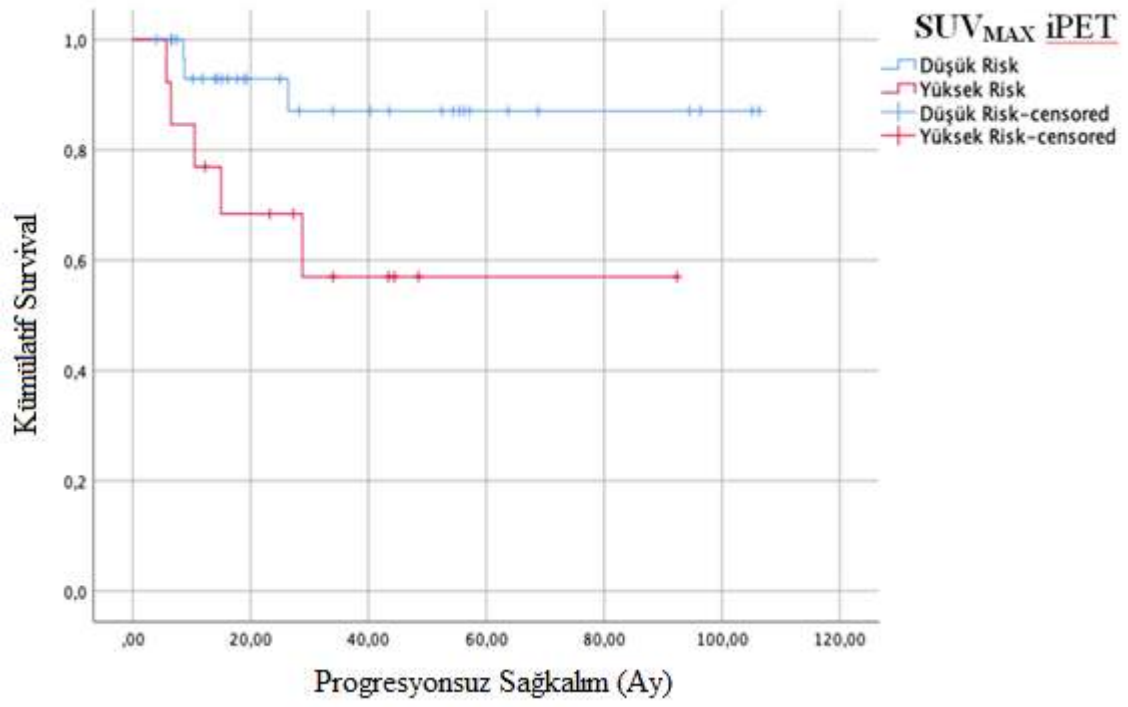
SUV_{MAX} iPET, MTV iPET ve TLG iPET sonuçları negatif ve pozitif olarak gruplandırıldığında birbirlerini predikte ettikleri saptanmıştır. Bu nedenle progresyon üzerindeki etkileri de benzer bulunmuştur. SUV_{MAX} iPET, MTV iPET ve TLG iPET sonucu pozitif olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (p= 0.002, Kaplan Meier -Log-rang).

Deauville iPET sonuçları negatif ve pozitif olarak gruplandırıldığında progresyon üzerine etkisi olduğu saptanmıştır. PET pozitif olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır (p< 0.0001, Kaplan Meier -Log-rang).

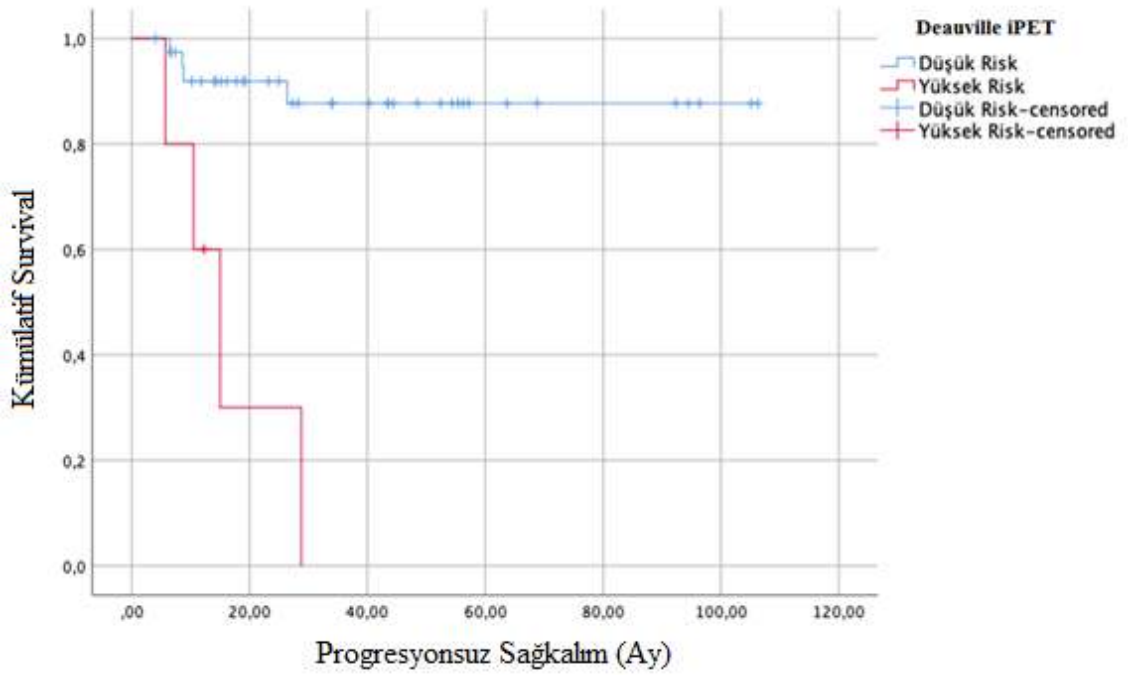
Tedavi sonunda çekilen PET metabolik parametreleri ile hastalık progresyon ilişkisi incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Tedavi sonrasında çekilen PET metabolik parametreleri incelendiğinde eğer PET pozitif grupta ise hastanın prognozunun daha kötü olduğu saptanmıştır. PET parametreleri negatif ve pozitif olarak gruplandırıldığında kappa uyumu çok yüksek bulunduğu için herhangi birinin sonucuna bakılarak yorum yapılabilir.

Tablo 25. PET bulgularının progresyon üzerine etkisi

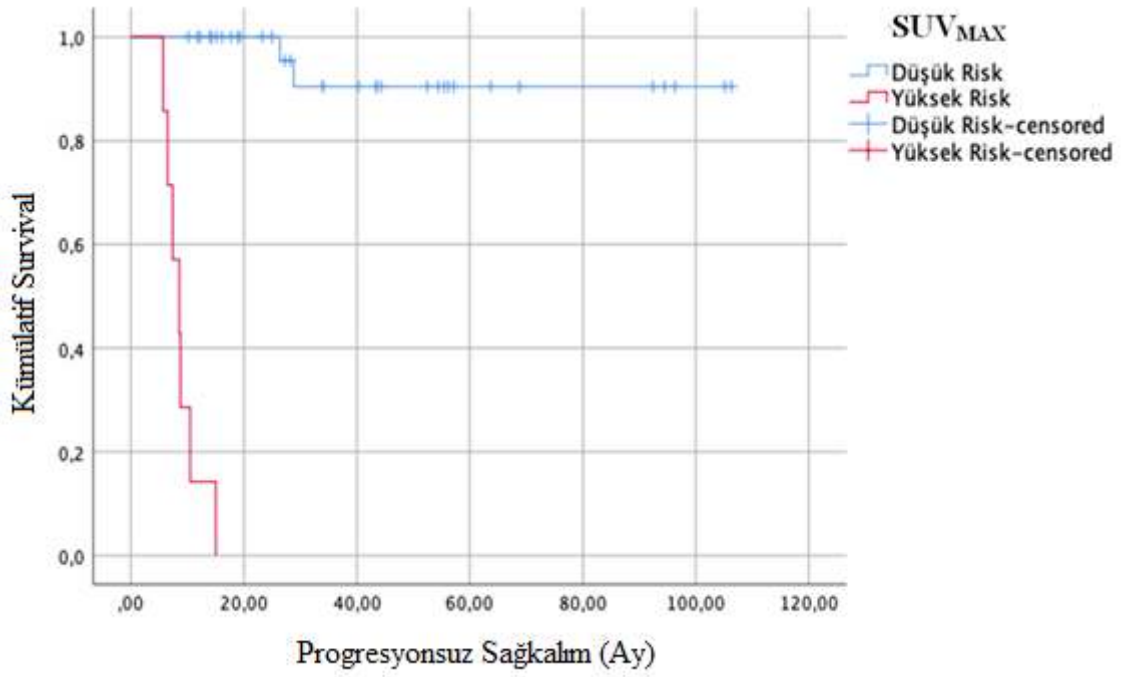
	Tahmini ortalama	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı Ortalama için		1.yıllık sağkalım %	3.yıllık sağkalım %	5.yıllık sağkalım %	p
			Alt limit	Üst limit				
SUV _{MAX} iPET								
Negatif	94,7	6,4	82,2	107,2	92,9	87,1	87,1	0,039
Pozitif	58,9	11,6	36,3	81,6	76,9	57,0	57,0	
SUV _{MEAN} iPET								
Negatif	91,9	6,7	78,7	105,1	90,0	84,3	84,3	0,184
Pozitif	63,3	11,7	40,4	86,2	74,1	61,7	61,7	
MTV iPET								
Negatif	94,7	6,4	82,2	107,2	92,9	87,1	87,1	0,039
Pozitif	58,9	11,6	36,3	81,6	76,9	57,0	57,0	
TLG iPET								
Negatif	94,7	6,4	82,2	107,2	92,9	87,1	87,1	0,039
Pozitif	58,9	11,6	36,3	81,6	76,9	57,0	57,0	
Deauville iPET								
Negatif	94,9	5,4	84,4	105,5	91,9	87,7	87,7	<0,0001
Pozitif	16,4	4,9	6,7	26,0	60,0	30,0	30,0	
SUV _{MAX} TS								
Negatif	98,8	5,1	88,8	108,7	95,5	90,4	90,4	<0,0001
Pozitif	8,9	1,1	6,6	11,2	14,3	0,0	0,0	
SUV _{MEAN} TS								
Negatif	98,8	5,1	88,8	108,7	95,5	90,4	90,4	<0,0001
Pozitif	8,9	1,1	6,6	11,2	14,3	0,0	0,0	
MTV TS								
Negatif	98,8	5,1	88,8	108,7	95,5	90,4	90,4	<0,0001
Pozitif	8,9	1,1	6,6	11,2	14,3	0,0	0,0	
TLG TS								
Negatif	98,8	5,1	88,8	108,7	95,5	90,4	90,4	<0,0001
Pozitif	8,9	1,1	6,6	11,2	14,3	0,0	0,0	
Deauville TS								
Negatif	95,9	5,6	84,9	106,9	96,7	87,4	87,4	<0,0001
Pozitif	7,9	0,7	6,5	9,3	0,0	0,0	0,0	



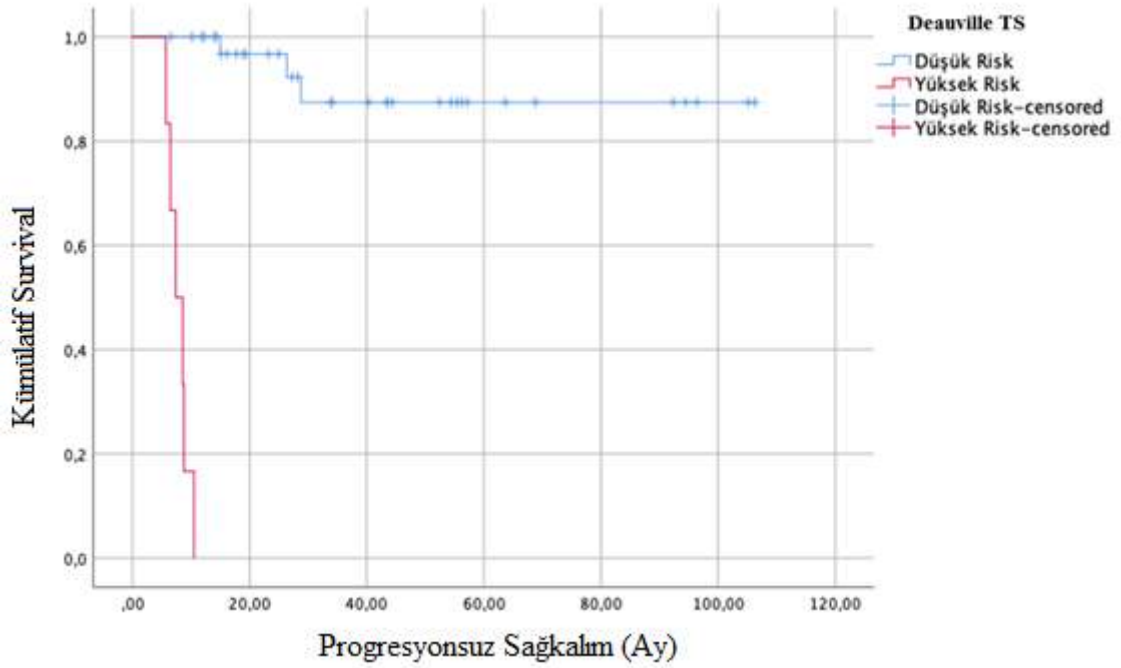
Şekil 18. SUV_{MAX} iPET ve progresyon ilişkisi



Şekil 19. Deauville iPET ve progresyon ilişkisi



Şekil 20. SUV_{MAX} TS ve progresyon ilişkisi

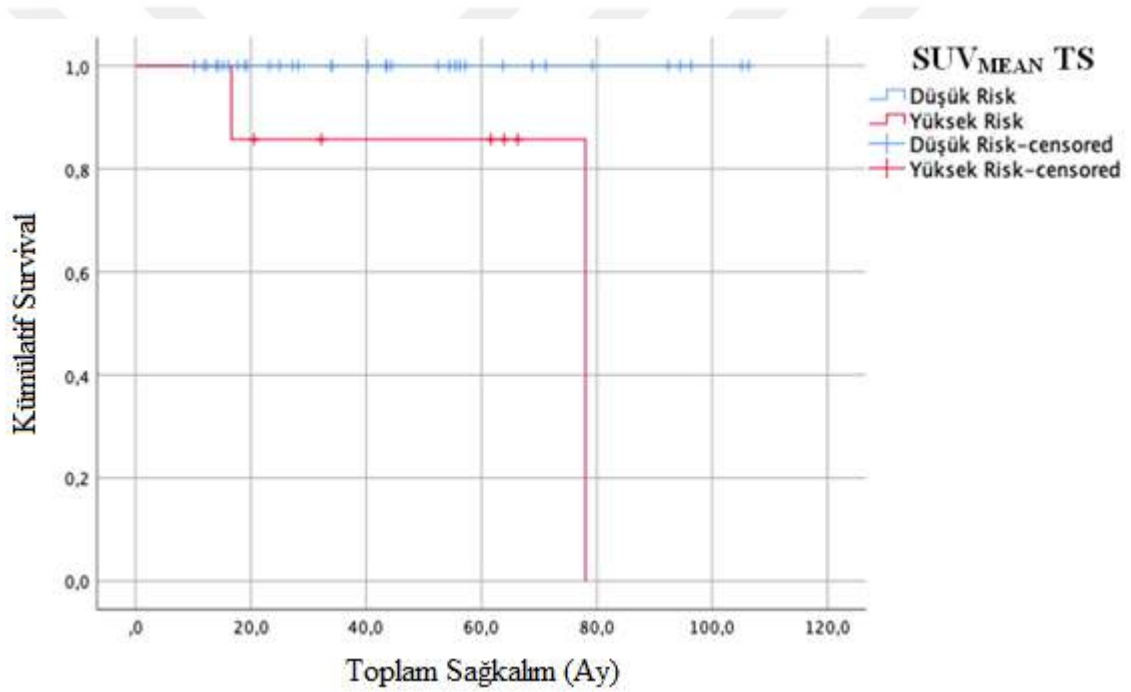


Şekil 21. Deauville TS ve Progresyon İlişkisi

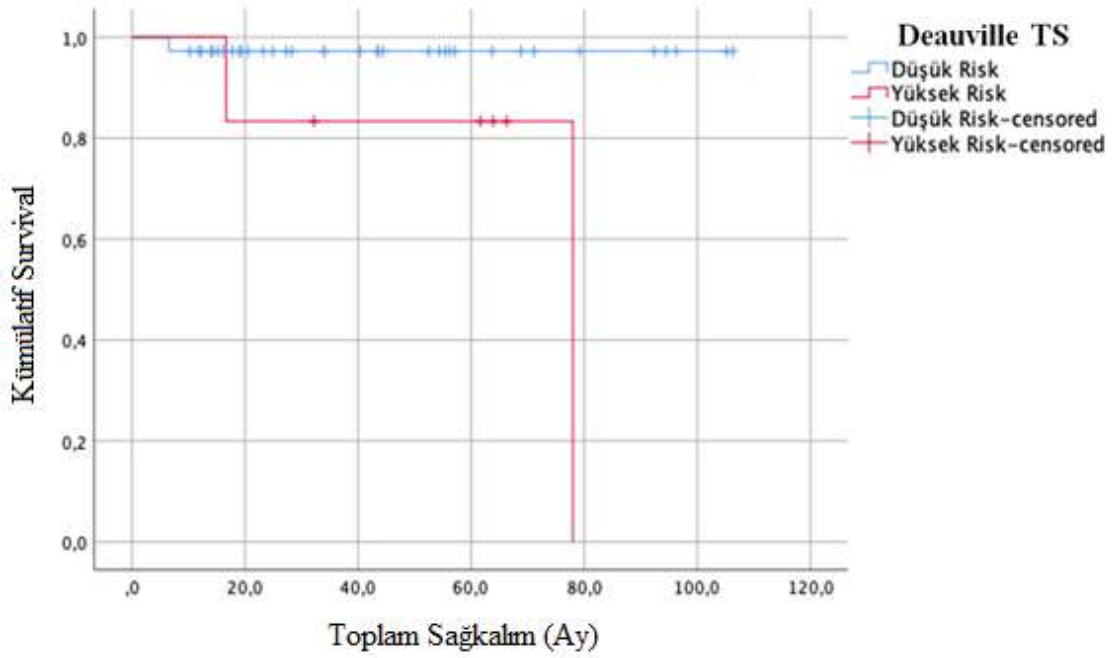
Tedavi sonunda çekilen PET metabolik parametreleri ile hastalık progresyon sonuçları incelendiğinde de istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 26. Tedavi sonrası PET bulgularının sağkalım üzerine etkisi

	Tahmini ortalama	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı Ortalama için		1.yıllık sağkalım %	3.yıllık sağkalım %	5.yıllık sağkalım %	p
			Alt limit	Üst limit				
SUV _{MAX} TS								
Negatif	102,3	3,8	94,8	109,8	100,0	100,0	100,0	0,002
Pozitif	69,2	11,5	46,7	91,7	85,7	0,0	0,0	
SUV _{MEAN} TS								
Negatif	102,3	3,8	94,8	109,8	100,0	100,0	100,0	0,002
Pozitif	69,2	11,5	46,7	91,7	85,7	0,0	0,0	
MTV TS								
Negatif	102,3	3,8	94,8	109,8	100,0	100,0	100,0	0,002
Pozitif	69,2	11,5	46,7	91,7	85,7	0,0	0,0	
TLG TS								
Negatif	102,3	3,8	94,8	109,8	100,0	100,0	100,0	0,002
Pozitif	69,2	11,5	46,7	91,7	85,7	0,0	0,0	
Deauville TS								
Negatif	103,5	2,7	98,2	108,9	97,2	97,2	97,2	0,014
Pozitif	67,8	13,2	41,9	93,6	83,3	0,0	0,0	



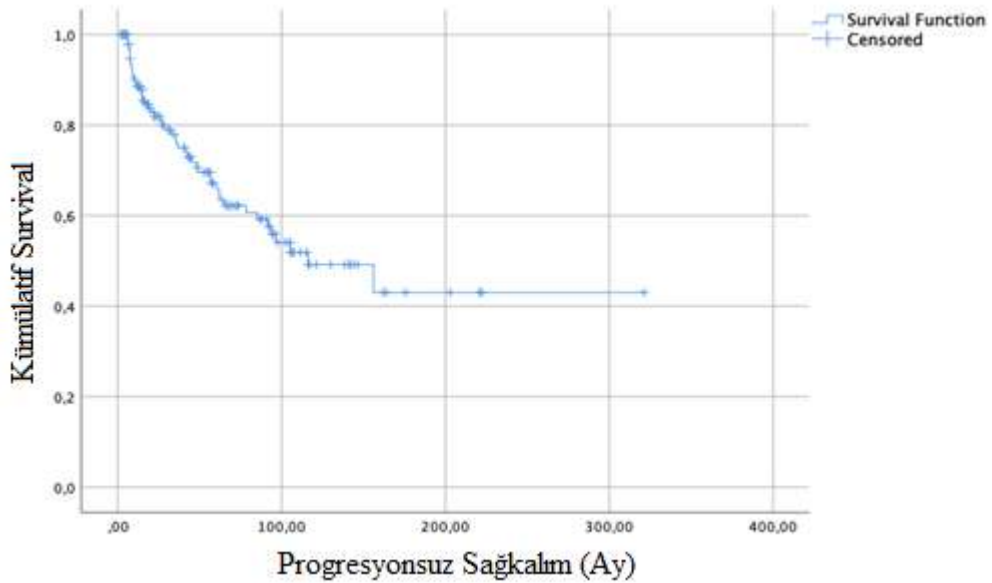
Şekil 22. SUV_{MEAN} TS ve sağkalım ilişkisi



Şekil 23. Deauville TS ve sağkalım ilişkisi

Progresyon ve Sağkalım ilişkisi

Bu kısımda hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre progresyon durumu incelenmiştir. Hastaların tahmini ortalama genel sağkalımının $171,7 \pm 17,1$ ay olduğu saptanmış; 1 yıllık progresyonsuz sağkalımın % 88,6; 3 yıllık progresyonsuz sağkalımın % 75 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalımın % 65,9 olarak hesaplanmıştır.

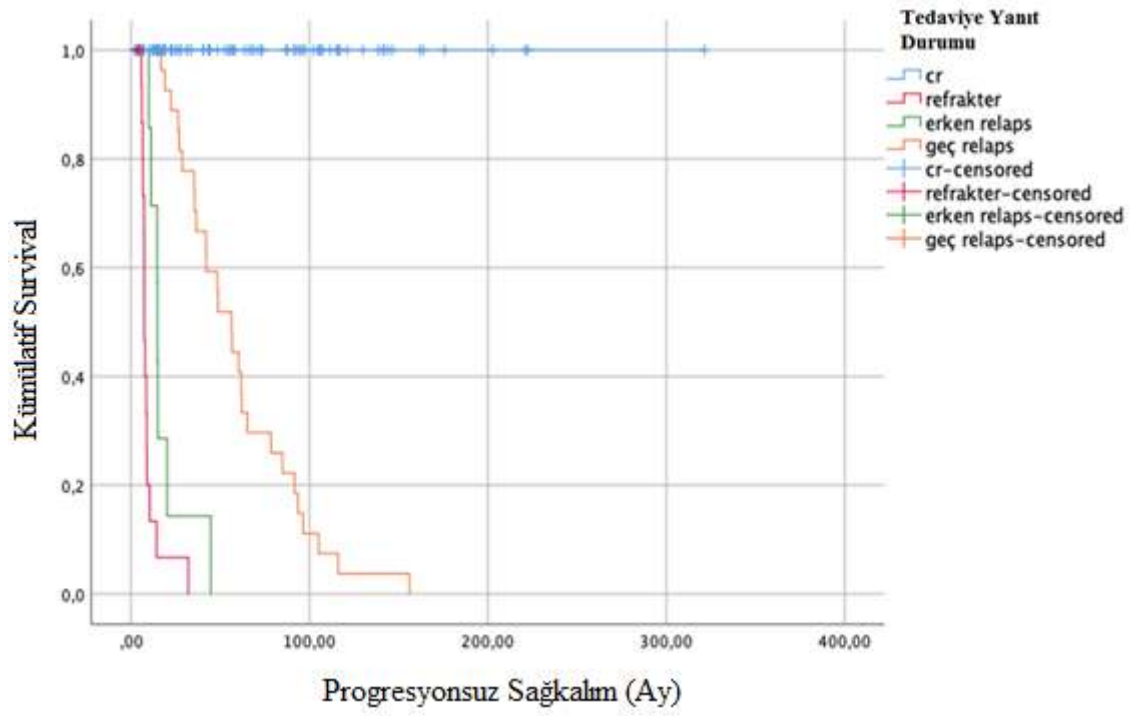


Şekil 24. Genel progresyonsuz sağkalım grafiği

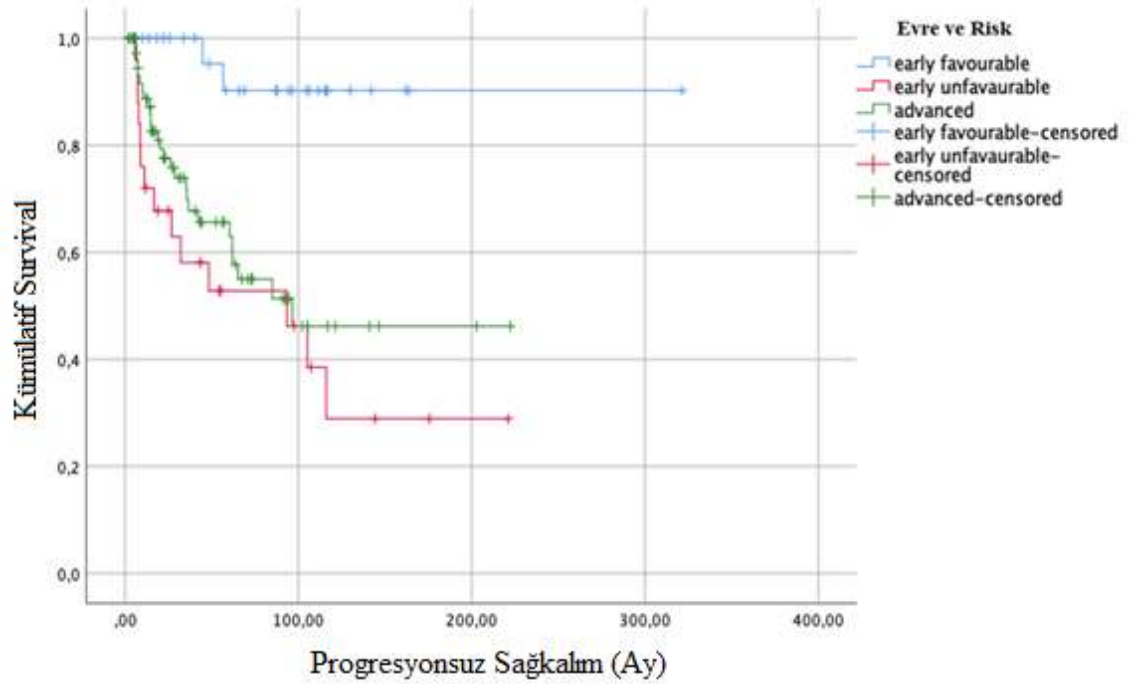
Tedaviye refrakter olan hastaların progresyonsuz sağkalımın diğerlerine göre istatistik anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır (p= 0.0001, Kaplan Meier -Log-rang). Erken evre iyi risk grubundaki hastaların progresyonsuz sağkalımın diğerlerine göre istatistik anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır (p= 0.001, Kaplan Meier -Log-rang). Bulky hastalığı olan hastaların progresyonsuz sağkalımın, bulky hastalık saptanmayanlara göre istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p= 0.0001, Kaplan Meier -Log-rang).

Tablo 27. Demografik özelliklere göre progresyonsuz sağkalım analizleri

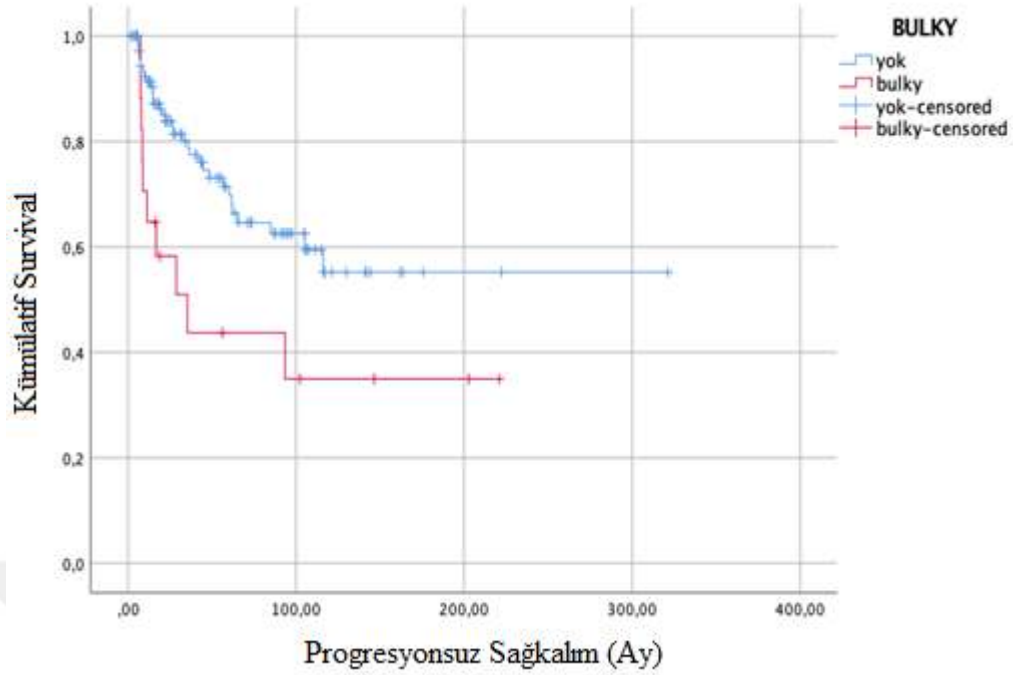
	Tahmini ortalama	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı Ortalama için		Progresyonsuz Sağkalım %			P
			Alt limit	Üst limit	1.yıllık	3.yıllık	5.yıllık	
Tedaviye yanıt durumu 1								
Tam remisyon	288,2	15,6	257,6	318,8	100	100	100	<0,0001
Refrakter	9,7	1,7	6,4	13,1	13,3	6,7	0,0	
Erken relaps	18,7	4,5	9,8	27,5	71,4	14,3	0,0	
Geç relaps	59,8	6,5	47,0	72,5	96,3	66,7	40,7	
Tedaviye yanıt durumu 2								
Tam remisyon	288,2	15,6	257,6	318,8	100	100	100	<0,0001
Relaps	72,8	10,8	51,4	94,1	69,4	38,8	22,4	
Histoloji								
Nodüler Sklerozan	-	-	-	-	100	85,7	71,4	0,569
Mikst Selüler	-	-	-	-	89,5	78,5	68,6	
Lenfositik Zengin	-	-	-	-	100	100	100	
Lenfositik Fakir	-	-	-	-	100	100	100	
Nodüler Lenfositik Predominant	-	-	-	-	84,2	70,4	56,3	
Risk grubuna göre evre								
Erken Evre İyi Risk	294,9	17,7	260,1	329,7	100	95,2	90,2	0,001
Erken Evre Kötü Risk	97,7	19,9	58,6	136,7	72,0	58,1	46,2	
İleri	124,3	14,1	96,6	151,9	87,2	67,7	63,0	
B Semptomu								
Yok	138,6	9,3	120,4	156,7	94,7	88,3	84,5	0,001
Var	96,7	13,1	70,9	122,4	79,6	57,0	50,4	
Bulky								
Yok	198,4	18,0	163,1	233,8	91,4	77,4	69,7	0,016
Bulky	94,1	24,8	45,4	142,9	64,7	43,7	34,9	



Şekil 25. Tedaviye yanıt durumuna göre progresyonsuz sağkalım grafiği



Şekil 26. Evre ve risk grubuna göre progresyonsuz sağkalım grafiği

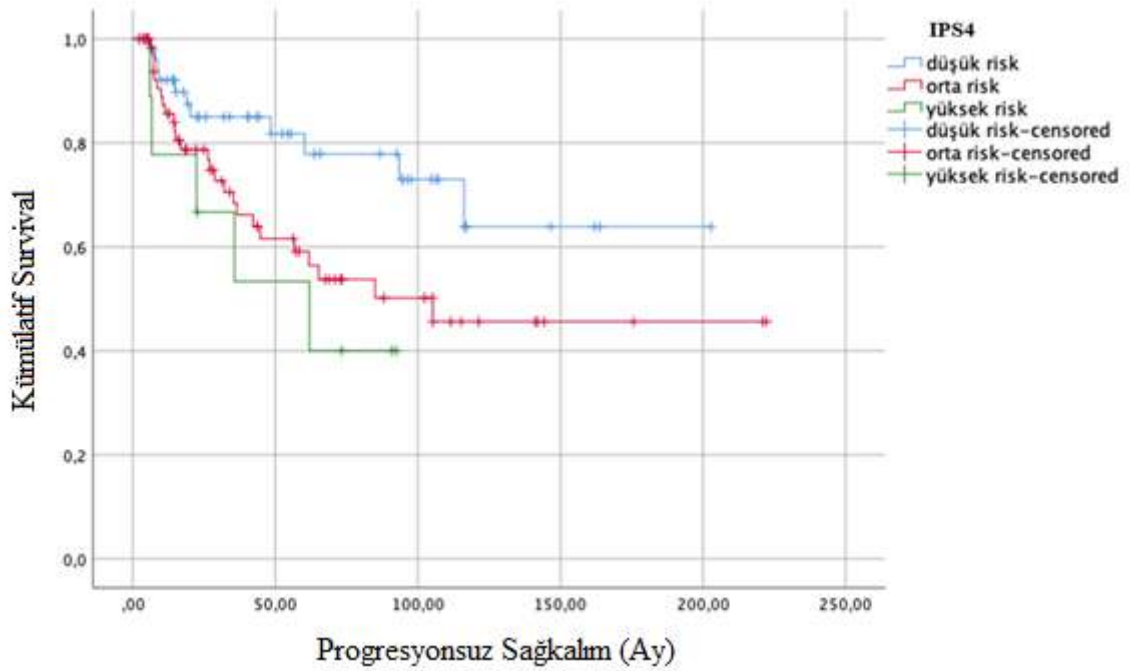


Şekil 27. Bulky hastalığa göre progresyonsuz sağkalım grafiği

Üç farklı IPS prognostik skorlamalarına göre progresyonsuz sağkalım eğrileri incelenmiştir. Progresyonsuz sağkalım için sadece IPS-4 ile istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Tablo 28. IPS prognostik skorlarının progresyonsuz sağkalım analizi ilişkisi

	Tahmini ortalama	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı Ortalama için		Progresyonsuz Sağkalım %			p
			Alt limit	Üst limit	1.yıllık	3.yıllık	5.yıllık	
IPS3								
Düşük Risk	147,9	13,7	121,0	174,7	90,3	83,2	76,2	0,081
Orta Risk	121,7	14,0	94,2	149,3	84,3	65,7	56,4	
Yüksek Risk	57,8	14,8	28,7	86,9	80,0	60,0	40,0	
IPS4								
Düşük Risk	150,5	13,7	123,5	177,4	89,8	81,7	77,8	0,045
Orta Risk	122,1	14,2	94,3	150,0	85,6	66,1	56,4	
Yüksek Risk	53,9	12,1	30,1	77,7	77,8	53,3	40,0	
IPS7								
Düşük Risk	146,2	12,3	122,0	170,4	89,8	75,7	67,9	0,236
Orta Risk	113,5	21,9	70,4	156,6	84,0	68,4	58,5	
Yüksek Risk	54,0	14,0	26,5	81,5	83,3	55,6	27,8	



Şekil 28. IPS4 ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi

Erken ve İleri Evre HL’da IPS Skorlamalarının Ölüm Üzerine Etkisi

IPS skorları erken evrede mortalite için prognostik bir öneme sahip bulunmadı. Ölen ve yaşayan hastaların IPS riskleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. İleri evre hastalarda da sadece IPS 4 sonuçları ile mortalite ile istatistik anlamlı ilişki saptanmıştır ($P=0,023$).

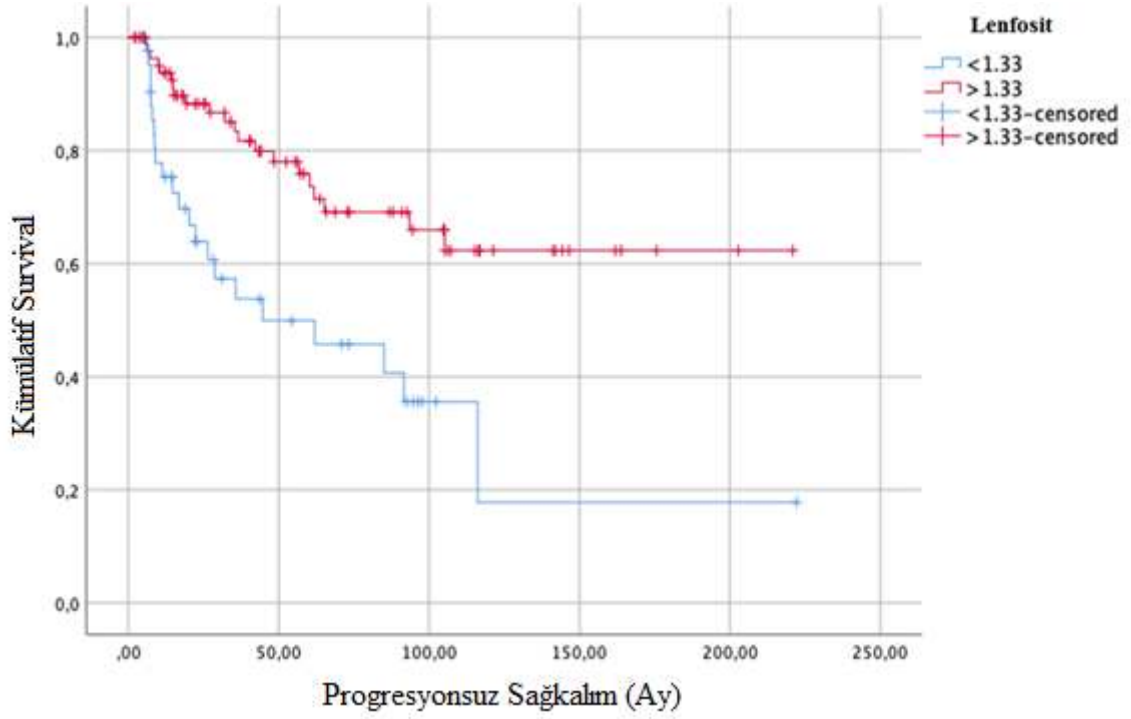
Lenfosit değeri, lenfosit yüzdesi, NLR, LMR, LDH değerleri için belirlenen kesim değerinin progresyonsuz sağkalıma etkisi incelenmiştir. Lenfosit sayısı <1.33 olanların 5 yıllık tahmini progresyonsuz sağkalımının % 69.8; Lenfosit sayısı >1.33 olanların 5 yıllık tahmini progresyonsuz sağkalımının % 92.1 olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$, Kaplan Meier -Log-rang). Lenfosit yüzdesi <16.31 olanların 5 yıllık tahmini progresyonsuz sağkalımının % 44,5; Lenfosit yüzdesi >16.31 olanların 5 yıllık tahmini progresyonsuz sağkalımının % 77 olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$, Kaplan Meier -Log-rang). NLR $<4,84$ olanların 5 yıllık tahmini progresyonsuz sağkalımının % 78,7; NLR $>4,84$ olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 35.5 olduğu saptanmıştır ($p=0.0001$, Kaplan Meier -Log-rang). LMR <2.09 olanların 5 yıllık tahmini progresyonsuz sağkalımının % 46.3; LMR >2.09 olanların 5 yıllık tahmini sağkalımının % 75,4 olduğu saptanmıştır ($p=0.001$, Kaplan Meier -Log-rang). Tablo 29’da bu parametrelerle

progresyonsuz sağkalım ilişkisi, Şekil 33, 34, 35, 36’da bu parametrelere göre sağkalım eğrileri görülmektedir.

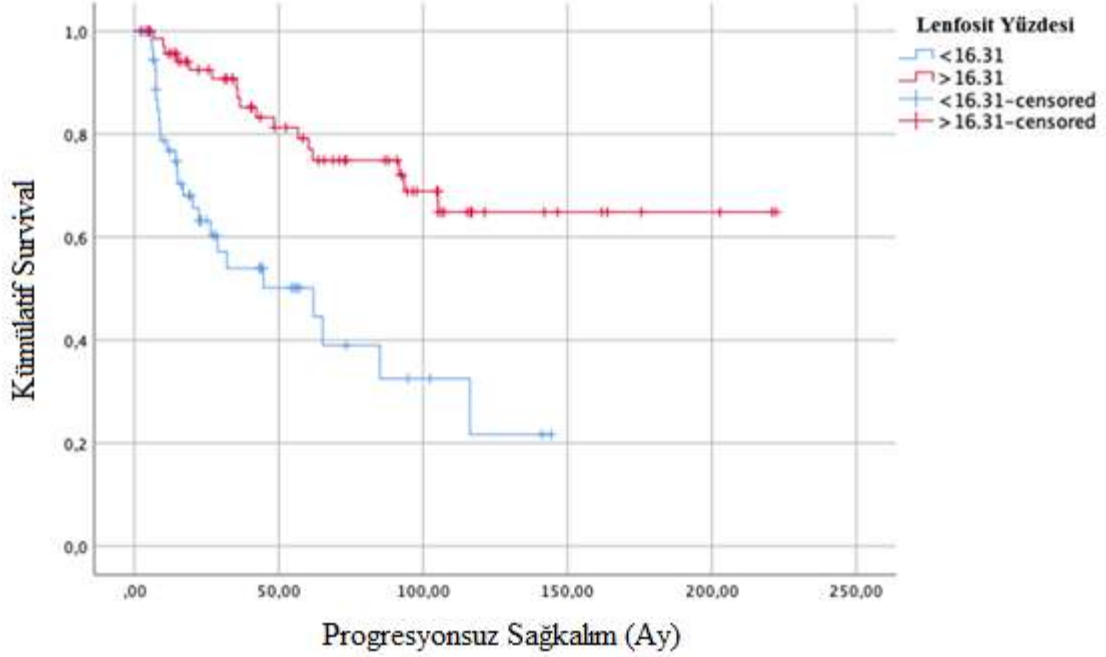
LDH, B2 mikroglobülin ve PNI değeri ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 29. Lenfosit sayısı ve yüzdesi, NLR, LMR, LDH, B2M ve PNI ile progresyonsuz sağkalım analizi ilişkisi

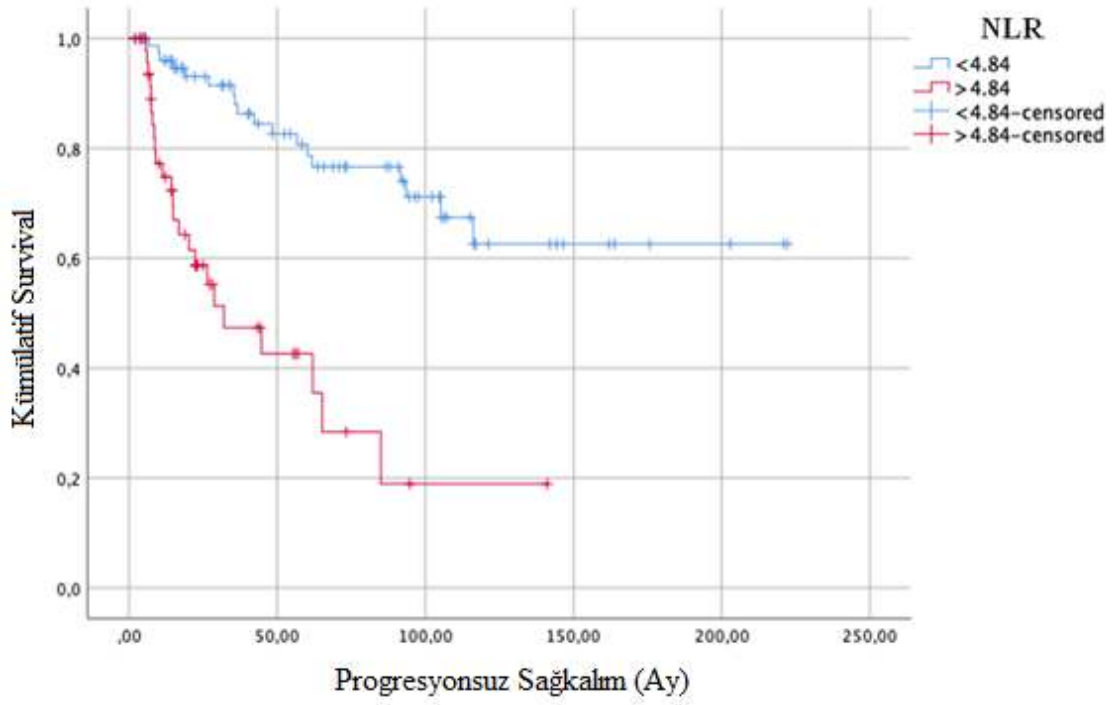
	Tahmini ortalama	Std. Hata	% 95 Güven Aralığı Ortalama için		1.yıllık sağkalım %	3.yıllık sağkalım %	5.yıllık sağkalım %	p
			Alt limit	Üst limit				
Lenfosit								
<1.33	80,7	18,3	44,9	116,5	75,3	53,8	45,8	0,0001
>1.33	155,1	11,9	131,7	178,5	93,7	81,7	73,7	
Lenfosit yüzdesi								
<16.31	65,0	9,5	46,4	83,7	76,8	54,0	44,5	0,0001
>16.31	162,9	12,1	139,2	186,5	95,7	85,2	77,0	
NLR								
<4.84	162,1	11,9	138,7	185,4	96,0	86,3	78,7	0,0001
>4.84	54,0	9,8	34,7	73,3	74,8	47,3	35,5	
LMR								
<2.09	86,4	17,3	52,4	120,3	82,8	58,6	46,3	0,001
>2.09	156,6	11,9	133,1	179,9	90,5	80,6	74,5	
LDH								
<312.5	109,3	9,3	91,1	127,6	88,2	76,8	71,8	0,217
>312.5	118,5	15,5	88,1	148,9	86,2	62,4	54,0	
B2 mikroglobülin								
<2.59	151,2	14,1	123,5	178,8	87,7	78,1	70,1	0,106
>2.59	101,6	17,0	68,3	135,0	90,9	64,8	55,5	
PNI								
<44.35	114,8	17,6	80,3	149,2	80,6	62,1	54,5	0,066
>44.35	143,7	12,7	118,9	168,6	91,8	78,6	70,2	



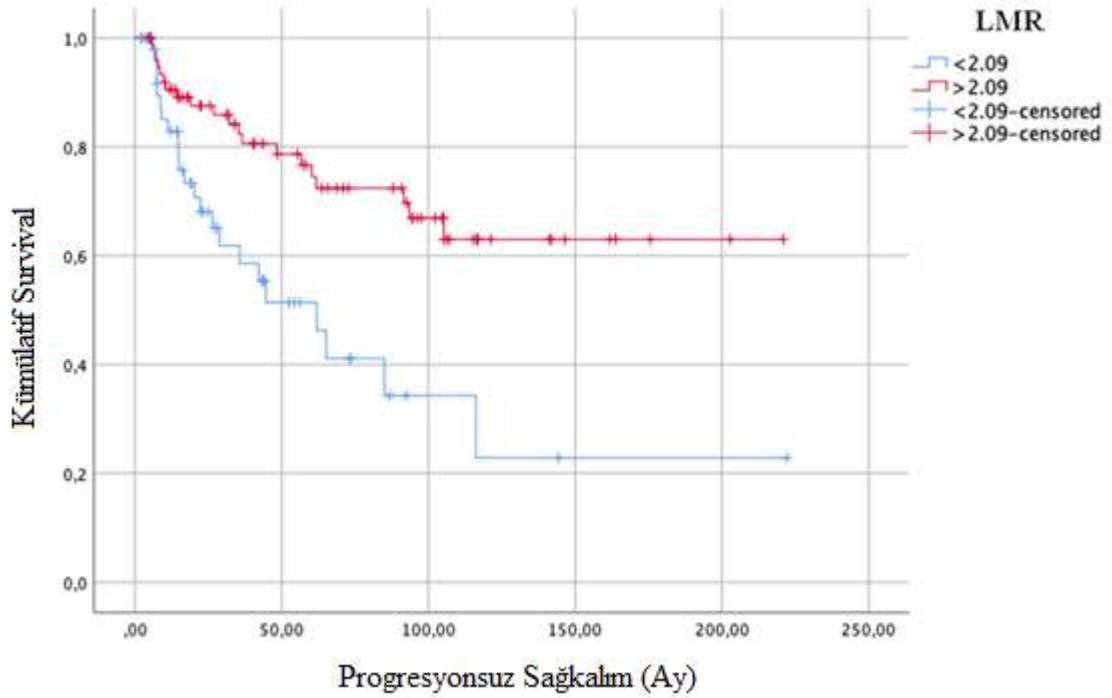
Şekil 29. Lenfosit sayısına göre progresyonsuz sağkalım grafiği



Şekil 30. Lenfosit yüzdesine göre progresyonsuz sağkalım grafiği



Şekil 31. NLR göre progresyonsuz sağkalım grafiği



Şekil 32. LMR göre progresyonsuz sağkalım grafiği

5. TARTIŞMA

HL tedavisi 1960'larda genişletilmiş alan (extented-field) radyoterapinin (EFRT) ortaya çıkması ile birlikte tutulum-alanı (involved-field) (IFRT) radyoterapisine, tutulan-nod (involved-node) radyoterapisine (INRT) ardından multiajan kemoterapiye, kombine kemoradyoterapiye, risk adapte ve tedavi yanıtına adapte edilmiş yaklaşımlara ve en güncel olarak antikör -ilaç konjugatları ve immün kontrol noktası inhibitörlerine değin sürekli olarak evrilmiştir. Bu değişimler giderek artan kür oranlarına dönüşmüştür, 10 yıllık sağkalımın 40 yıl önce <% 50 olması ile karşılaştırıldığında şimdi % 80'i aşmış olması modern hematolojik onkolojide gerçek bir başarı hikayesidir. Öte yandan dünya genelinde yıllık olarak hesaplanan ortalama 70.000 hasta HL tanısı almaya devam etmektedir.¹⁴¹ Hastalık 20-24 yaşlarında ve 75-79 yaşlarında iki pik yapmaktadır. Bu durum genç ve daha ileri yaştaki hastalarda iki farklı tedavi gereği sunmaktadır; genç hastalarda yüksek kür oranlarını güvence altına almak amacıyla kullanılan yoğun tedavi rejimlerini uzun vadeli toksisite risklerine karşı dengelemek gerekmektedir. Yoğun tedavi rejimlerin ardından uzun dönemde sekonder kanserler, kardiyak ve periferel vasküler hastalıklar, pulmoner hastalıklar, infertilite, seksüel disfonksiyon gelişebilmektedir.¹ Bu nedenle HL tedavisi almış hastaların yaşam süresi yaş eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırınca daha kısadır. Şimdiki zorluk, hayatta kalanlar için yaşam kalitesini korurken ya da mümkünse iyileştirme yaparken başarının nasıl iyileştirileceğidir. Daha genç hastalarda tedaviyi optimize etmek için benimsenen stratejiler arasında konsolidasyon radyoterapisi, tedavi yanıtına uyarlanmış tedaviler ve güncel olarak antikör-ilaç konjugatları yer almaktadır. Öte yandan daha ileri yaş gruplarında daha etkili ancak tolere edilebilir rejimler gereklidir, geç toksisite hastalık kontrolünden daha az endişe vericidir. 50 yaşın altında tedavi alan hastalarda lenfoma dışı nedenler başlıca ölüm nedeniyken 60 yaşın üzerinde hastaların çoğu hala aktif hastalık nedeniyle kaybedilmektedir.

FDG-PET/BT kullanımı ile birlikte HL hastalarının daha doğru evrelemesi yapılabilmekte daha az hasta yetersiz veya fazla tedavi riski ile karşı karşıya kalmaktadır. PET/BT hastaların tedavi sonrası yeniden evrelendirmesinde altın standarttır. Toksik tedavi rejimlerinin uzun dönem sekelleri ile ilgili artan risk, iyi risk grubu şeklinde tanımlanabilecek hasta alt gruplarının daha az tedavi ile daha uzun

yaşam süresine ulaşabilmesi amacıyla daha iyi tanınmasını gerektirmektedir. Doğru seçilen hastalarda optimal sonuçlara ulaşmak alternatif tedavi yaklaşımları gerektirebilir. Mevcut prognostik modeller hastanın prognozunu gösterse de güvenilir bir risk-adapte terapötik strateji önemi bir ihtiyaçtır. Standart kemoterapiye yanıtı tahmin etmek için EORTC ve GHSG dahil olmak üzere farklı gruplar tarafından birçok prognostik gösterge tanımlanmıştır ve bu göstergeler hastaların farklı tedavi gruplarına sınıflandırılmasının temelini oluşturmuştur.³

IPS-7, kombine kemoradyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilmiş 5141 HL'lı olgunun incelenmesi sonucu oluşturulan tanı anında değerlendirilen yedi olumsuz prognostik faktörden oluşmaktadır ve ileri evre hastalarda progresyonsuz sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir.³⁸ Güncel kombine tedavi modaliteleri ile IPS-7 nin klinik önemi azalmıştır, yapılan bir çalışmada IPS-7 skorları 4 ve 5 olan hastaların sadece % 19'unda 7 yıllık progresyonsuz sağkalım olasılığı (PFS) <% 50'dir.¹⁴² Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2496 çalışmasında 854 hasta incelenmiş ve çok değişkenli analizde IPS-7 komponentlerinden sadece yaş ve evre progresyonsuz sağkalımı; yaş, evre ve hemoglobin düzeyi toplam sağkalımı öngördürebilmiştir. Buna karşılık ileri evre hastalarda alternatif bir prognostik index olarak yaş, evre ve hemoglobin düzeyinden oluşan IPS-3 önerilmiş progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalımı öngörmede IPS-7'ye göre daha iyi sonuçlar ortaya koymuştur.¹⁴³ Ülkemizde 857 olgunun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada yaş, evre, hemoglobin düzeyi ve lenfopeniden oluşan alternatif bir prognostik index olarak IPS-4 önerilmiş ileri evre hastalarda (OS ve PFSde) IPS-3'e göre daha iyi performans sergilemiştir.¹⁴⁴ Bizim çalışmamızda tüm evrelerde 132 hastanın IPS-7, IPS-4 ve IPS-3 verileri hesaplanmış bu üç skarlama sistemi arasında en iyi uyumun IPS3 ve IPS4 arasında olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç bu iki skarlama sistemi sonuçlarının istatistiksel olarak birbirine benzer sonuçlar verdiklerini birbirleri yerine kullanılabilir olduklarını göstermiştir (kappa katsayısı 0.85; $r=0.96$ (% 95 GA 0.94-0.98)). Toplam sağkalım analizlerinde IPS-3, IPS-4 ve IPS-7, 5 yıllık toplam sağkalımda istatistiksel anlamlı $p<0,05$ değerine ulaşmıştır. Ancak progresyonsuz sağkalım analizlerinde yalnızca IPS-4 istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmış, IPS-3 IPS-7'ye göre istatistiksel anlamlılık düzeyine daha yakın bir p değeri vermiştir. Mortalite analizlerinde IPS skorları erken evrede mortalite için prognostik bir öneme sahip bulunmamış ileri evrede sadece IPS-4

ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu sonuçların örneklem sayısının artırıldığı çalışmalarla tekrarlanması durumunda IPS-3 ve IPS-7 için de anlamlılık düzeyine ulaşacağını yine de ileri evre hastalarda progresyonsuz sağkalımı öngördürmede IPS-4'ün IPS-3 ve IPS-7 ye göre daha iyi bir performans sergileyeceğini düşünüyoruz.

Günümüzde kanser ile ilişkili prognozun temel taşı tümör yayılımının belirlenmesidir. Bununla birlikte, hasta ile ilgili faktörlerin, özellikle de nutrisyonel ve fonksiyonel düşüşün, tümör evresinden bağımsız olarak daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu konusunda artan bir farkındalık vardır. Sistemik inflamatuvar yanıtın hastanın nutrisyonel ve fonksiyonel düşüşünün altında yatan önemli bir faktör olduğu bilinmektedir.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Nötrofil lenfosit oranı (NLR), lenfosit monosit oranı (LMR), trombosit lenfosit oranı (PLR) ve albümin sistemik inflamatuvar yanıtın önemli göstergelerinden kabul edilmektedir. Prognostik nutrisyonel index (PNI) ve sistemik immun inflamasyon indeksi (SII) de güncel kullanıma giren yeni inflamasyon belirteçleridir. Kanser hastalarında PNI'nin nutrisyonel ve immünolojik durumun önemli bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.^{148,149} HL'da mikroçevre ve inflamasyonun önemine rağmen SII ve PNI ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Çalışmamızda lenfomalarda güçlü inflamatuvar göstergelerden olan absolü nötrofil sayısı, B2 mikroglobulin, LDH gibi parametrelerin yanısıra PNI, SII gibi kullanımı önerilen güncel parametrelerin prognostik önemi araştırılmıştır.

HL'da inflamasyonun bir sonucu olarak granülosit miktarının artması negatif prognozla ilişkilidir,⁸⁸ buna rağmen IPS skorlaması içerisinde yer almamaktadır.³⁸ LMR'nin periferik kandaki tümör infiltre eden lenfositlerin ve tümör ilişkili makrofajların bir göstergesi olabileceği düşünülmekle birlikte, çeşitli çalışmalarda $NLR > 6$ veya $LMR < 2$ olmasının HL hastalarında PFS ve OS açısından anlamlı, güçlü birer negatif prognostik faktör olduğu bulunmuştur.^{150,151} Romano ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı PET-2 bazlı bir çalışmada ileri evre hastalarda $NLR \geq 6$, PFS açısından kötü prognostik öneme sahipken $LMR < 2$ sadece erken evrede kötü prognostik öneme sahip bulunmuş, bağımsız değişkenler olarak sadece NLR ve PET-2 pozitifliği kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Koh ve arkadaşları tarafından 312 cHL hastası incelenmiş ve $NLR > 4.3$ değerinin OS açısından kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda $NLR > 4,84$ ve $LMR < 2,09$ olmasının OS ve PFS

açısından kötü prognostik gösterge olduğu bulunmuştur. Ayrıca IPS-7 prognostik skorlama parametrelerinden olan lenfosit sayısının $>1,33$ ve Lenfosit yüzdesinin $<16,31$ (ki bu değer orijinal IPS-7 sisteminde de bulunan değerdir) olmasının OS ve PFS açısından kötü prognostik gösterge olduğu bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizlerde bu parametrelerden yalnızca hastalığın tedaviye refrakter olması, B2 mikroglobulin değerinin >2.59 olması ve lenfosit sayısının $<1,33$ olması sağkalım için bağımsız birer risk faktörü olarak bulunmuştur. Farkın muhtemel sebebi örneklem azlığı ve hastaların evre dağılımının homojen olmaması olabilir.

HL'da bir tutulum alanındaki metabolik olarak aktif tümörün toplam hacmini hesaplayan ve cm^3 olarak ifade edebilen MTV, yarı kantitatif bir ölçüm olup prognostik veya prediktif rolü gösterilmiştir.⁶⁷⁻⁷⁴ MTV özellikle erken evre HL'da daha yoğun tedavi gerektirebilecek progresyon riski daha yüksek olan hastaları belirlemekte faydalıdır.⁶⁸ 2018 yılında Cottreau ve arkadaşları, H10 çalışmasının standart kolunda tedavi edilen erken dönem HL hastalarında, MTV'nin sırasıyla % 86 ve % 84 özgüllük ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ($p < 0.0001$) ve toplam sağkalım (OS) ($p = 0.0001$) için güçlü bir prediktör olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli analizde, interim PET2 (iPET2) ve MTV bağımsız olarak prognostik sonuçlanmış, yalnızca MTV, EORTC / GELA, GHSG veya NCCN grupları tarafından önerilen mevcut prognostik sınıflamaya kıyasla üstün bir prognoz göstergesi olarak saptanmıştır. Yüksek MTV'ye ($> 147 \text{ cm}^3$) sahip olan hastalarda, negatif bir iPET2'ye rağmen, sırasıyla, MTV'si düşük olan hastalara göre sırasıyla 5 ve 7 kat daha yüksek tedavi başarısızlığı veya ölüm riski tespit edilmiştir. Öte yandan, yüksek MTV ve pozitif iPET2'si olan hastalar, kötü prognoza sahip ve ikinci basamak standart tedaviden fayda görememişlerdir, bu nedenle yenilikçi tedavi seçeneklerine adaydırlar. Sonuç olarak, MTV erken evre HL'da (eHL) bazal risk sınıflandırmasını ve iPET'in prediktif değerini iyileştirmiştir.

Prospektif PET yanıtına göre adapte edilmiş çalışmalarda, önceden ABVD ile tedavi edilen ileri evre HL (aHL) hastalarında, MTV'nin prognostik rolünün analizi devam etmektedir. eBEACOPP ile tedavi edilen hastalarda sonuçlar çelişkilidir. AHL 2011 çalışmasında ön bulgular 16 ay ortanca takipte, yüksek prognostik MTV değerine işaret etmiştir: tüm popülasyonda ($p = 0.0015$; $\text{HR} = 3$) MTV yüksek ($> 350 \text{ ml}$) ve düşük hastalarda 2 yıllık-PFS sırasıyla % 81 ve % 93 bulunmuştur.⁷¹ Aksine, HD18 çalışmasında, bazal MTV, PFS ve OS'da prognostik öneme sahip bulunmamış, ancak

eBEACOPP tedavisinin yüksek etkinliği ile açıklanabilecek iPET2 yanıtı için prediktif bulunmuştur.⁷² Relaps / refrakter (r / r) HL'da Brentuksimab'tan önce ölçülen MTV otolog kök hücre nakli yapılmadan hemen önce çekilen iPET ile kombine edildiğinde, nihai tedavi sonucu PET'in en güçlü belirleyicisi olduğunu kanıtlamıştır.⁷³ RATHL çalışmasına dahil olan 100 aHL hastasında TLG değerlendirilmiştir. Hastaları düşük ve yüksek TLG olarak ayırmak için 3318 gr eşik değeri kullanılmıştır. HL olay oranı düşük ve yüksek TLG'de sırasıyla % 12.8 ve % 23.9 bulunmuştur: $p < 0.002$, HR2.¹³⁷

Çalışmamızda Kasım 2013 ve Ağustos 2019 tarihleri arasında merkezimizde çekilen PET/BT görüntülerine ulaşılabilen 68 HL hastasının görüntüleri incelenmiştir. Bu hastalardan sadece 52 sinin tanı anında, tedaviye yanıtın değerlendirmesinde ve tedavi sonunda SUV_{MAX} , SUV_{MEAN} , MTV, TLG ve Deauville sonuçlarına ulaşılabilmiştir. Tedavi öncesi değerlendirilen PET metabolik parametrelerinden hiçbirisi mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. PET verilerine ulaşılabilen hastalarda mortalitenin oldukça düşük olması (n: 3) hasta sayısının arttırıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. İnterim PET verileri değerlendirildiğinde SUV_{MAX} iPET, MTV iPET ve TLG iPET sonucu pozitif olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır ($p = 0.002$, Kaplan Meier -Log-rang). Deauville iPET sonuçları negatif (D 1-3) ve pozitif (D 4-5) olarak gruplandırıldığında progresyon üzerine etkisi olduğu saptanmıştır. PET pozitif olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır ($p < 0.0001$, Kaplan Meier -Log-rang).

SII, nötrofil, lenfosit ve platelet sayısının kombinasyonundan oluşur ve sistemik inflamasyonu yansıtmak konusunda dengeli bir belirteç olabileceği önerilmiştir. Bazı malignitelerde sistemik inflamasyon yanıtı parametrelerinden NLR, LMR, PLR'ye (platelet/lenfosit oranı) göre daha güçlü bir prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir.^{152,153} Öte yandan serum albümin seviyesi ve lenfosit sayısı ile hesaplanan PNI postoperatif morbidite ve mortalite ile ilişkili olarak kullanımı önerilmiş olsa da çeşitli malign hastalıklarda prognostik önemi gösterilmiştir.^{149,153} Bizim çalışmamızda SII prognostik öneme sahip bulunmadı ki bu durum olgu sayısının azlığı nedeniyle olabilir. İstatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamasına rağmen yakın tarihte yayımlanan HL SII ilişkisini araştıran bir çalışmamızda SII için bulduğumuz 1699 anlamlılık düzeyine yakın 1685 median SII düzeyi ölen hastalarda bulundu.⁴ Wang ve arkadaşları tarafından akciğer kanserli hastalarla ilgili bir metaanalizde 21 çalışma

incelenmiş PNI 45-50 arasında cut-off değerleri ile kötü prognostik risk faktörü olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda PNI için 44,35 değeri OS ve PFS açısından anlamlı bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizlerde bağımsız bir risk faktörü olarak anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır.

Çalışmamız ulaşabildiğimiz literatür bilgileri ışığında HL'da PET metabolik parametreleri ile NLR, LMR, SI ve PNI'nin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. SUV_{MAX} , SUV_{MEAN} , MTV, TLG ve Deauville değişkenleri ile NLR, LMR, SII, PNI Lenfosit sayısı ve yüzdesi, B2 mikroglobulin düzeyi, arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Olgu sayısının kısıtlılığı ve PET metabolik parametrelerinin ölçümünde kullanılan yöntemlerdeki standardizasyon eksikliği bu sonuçta etken olabilir, daha geniş hasta gruplarında test edilmesi yararlı olacaktır.

Erken evre iyi risk grubundaki hastaların progresyonsuz sağkalımının diğerlerine göre istatistik anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır ($p= 0.001$, Kaplan Meier - Log-rang). Bulky hastalığı olan hastaların progresyonsuz sağkalımın, bulky hastalık saptanmayanlara göre istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p= 0.0001$, Kaplan Meier -Log-rang).

Erken evre kötü risk grubundaki hastaların diğer evrelere göre sağkalımlarının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.035$, Kaplan Meier -Log-rang).

Hasta sayısının kısıtlı olması, PET verilerine ulaşılabilen hastalarda mortalitenin oldukça düşük olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Benzer şekilde hasta sayısı dolayısıyla PET metabolik parametreleri farklı risk özellikleri gösteren hasta alt gruplarında OS ve PFS açısından incelenememiştir. Çalışmaya dahil edilen 142 hastanın yalnızca 68'inin PET verilerine ulaşılabilmiş, bunların da yalnızca 52'sinin tedavi öncesi, tedavi arası ve tedavi sonrası PET verilerinin mevcut olması nedeniyle homojen veri dağılımı sağlanamamış, PET metabolik parametreleri için ROC analizi yapılarak optimal bir cut-off değeri elde edilememiştir. PET/BT metabolik parametrelerinin ölçümünde kullanılan segmentasyon algoritmalarında evrensel bir yöntemin olmaması sonuçlarda etken olmuş olabilir. Tüm bu nedenlerle daha uzun takip süresi ile hasta sayısının artırılması hedeflenmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

HL enflamatuvar bir arkaplanda az sayıda malign Reed-Sternberg hücreleri ile karakterize benzersiz bir hematopoetik neoplazmdır. İleri evrede bile kombinasyon kemoterapisi, radyoterapi veya kombine kemoradyoterapi ile yüksek oranda kür potansiyeli olan bir hastalıktır. Her ne kadar doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin kemoterapötik rejimi son 30 yılda tedavinin temelini oluştursa da hastalık biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve teknolojik entegrasyon riske uyarlanmış ve PET yanıtına uyarlanmış yaklaşımlar ile düşük riskli hastalarda tedavinin riske uygun şekilde azaltılmasına karşın yüksek riskli hastalarda da tedavinin yoğunlaştırılmasına ihtiyaç vardır. Başlangıç tedavisi ile tedavi edilemeyen hastalar sıklıkla alternatif kemoterapi kombinasyonları, antikör- ilaç konjugatı brentuximab, yüksek doz otolog veya allogeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu ile sıklıkla kurtarılabılır. PD-1 inhibitörleri nivolumab ve pembrolizumab relaps refrakter HL hastalarında yüksek yanıt oranları ve uzun süreli remisyon başarısı göstermiştir. Gelecek çalışmalar uzun vadeli tedavi toksisitelerini minimize etmeye yeni tedavi stratejilerinin daha erken evrelerde kullanımı ile HL’da kür oranlarını artırmaya yönelik planlanmalıdır. Bu çalışmada incelenen parametrelerin BV ve PD-1 inhibitörleri uygulanan olgularda da değerlendirilmesi ve ona göre tedavinin şekillenmesi ilginç olacaktır. Bu nedenle tüm evrelerde ve tedavi seçeneklerinde anlamlı olabilecek yeni prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır.

PET/BTnin prediktif değerini artırmaya yönelik yaptığımız bu çalışmamız güncel literatür bilgileri ışığında HL’da PET metabolik parametreleri ile NLR, LMR, SI ve PNI’nin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. PET metabolik parametreleri ile incelenen inflamatuvar biyobelirteçler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamışsa da hasta sayısının artırıldığı çalışmalarla tüm evrelerde anlamlı olabilecek prognostik biyobelirteçlerin araştırılması gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. **Lim SH, Johnson PWM.** Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. **2018**; 131(15):1679-88.
2. **Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, et al.** The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. **2014**; 99(6):1107-13.
3. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma (Version 2.2019) 2019 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf].
4. **Mirili C, Paydas S, Kapukaya TK, Yilmaz A.** Systemic immune-inflammation index predicting survival outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Biomarkers in medicine*. **2019**; 13(18):1565-75.
5. **Kostakoglu L, Chauvie S.** Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. *Seminars in nuclear medicine*. **2018**; 48(1):50-66.
6. **Wen W, Xuan D, Hu Y, Li X, Liu L, Xu D.** Prognostic value of maximum standard uptake value, metabolic tumor volume, and total lesion glycolysis of positron emission tomography/computed tomography in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. **2019**; 14(12):225-95.
7. **Hodgkin.** On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Medico-chirurgical transactions*. **1832**; 17:68-114.
8. **Sabattini E, Bacci F, Sagrarnoso C, Pileri SA.** WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica*. **2010**; 102(3):83-7.
9. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. **2017**; 67(1):7-30.
10. **Howlader NNA, Krapcho M, et al.** eds. . SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, *Bethesda*. National Cancer Institute **2017**.
11. **Ambinder RF, Browning PJ, Lorenzana I, Leventhal BG, Cosenza H, Mann RB, et al.** Epstein-Barr virus and childhood Hodgkin's disease in Honduras and the United States. *Blood*. **1993**; 81(2):462-7.
12. **Chang KL, Albuja PF, Chen YY, Johnson RM, Weiss LM.** High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood*. **1993**; 81(2):496-501.

13. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *The New England journal of medicine*. **2003**; 349(14):1324-32.
14. Kanakry JA, Li H, Gellert LL, Lemas MV, Hsieh WS, Hong F, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA predicts outcome in advanced Hodgkin lymphoma: correlative analysis from a large North American cooperative group trial. *Blood*. **2013**; 121(18):3547-53.
15. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Annals of internal medicine*. **2008**; 148(10):728-36.
16. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *Journal of the National Cancer Institute*. **2006**; 98(18):1321-30.
17. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, De Filippi R, Carbone A. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *The Journal Of Pathology*. **2010**; 221(3):248-63.
18. Kuppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *The Journal of Clinical Investigation*. **2012**; 122(10):3439-47.
19. Carey CD, Gusenleitner D, Lipschitz M, Roemer MGM, Stack EC, Gjini E, et al. Topological analysis reveals a PD-L1-associated microenvironmental niche for Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphoma. *Blood*. **2017**; 130(22):2420-30.
20. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. **2010**; 362(10):875-85.
21. Matsuki E, Younes A. Checkpoint Inhibitors and Other Immune Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Current Treatment Options in Oncology*. **2016**; 17(6):31.
22. Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2 IARC Press. **2017**.
23. Colby TV, Hoppe RT, Warnke RA. Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer*. **1982**; 49(9):1848-58.
24. Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L, Picado AL, Smir BN, Childs C, et al. Epstein-Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity. *Blood*. **1994**; 83(6):1595-602.

25. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, Balleisen L, Majunke P, Heil G, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2005**; 23(24):5739-45.
26. Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. *Cancer*. **2006**; 107(2):352-60.
27. Nogova L, Rudiger T, Engert A. Biology, clinical course and management of nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma. Hematology American Society of Hematology Education Program. **2006**:266-72.
28. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. **2006**; 107(1):265-76.
29. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Makinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High familial risk in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2013**; 31(7):938-43.
30. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. **1993**; 71(6):2062-71.
31. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **1989**; 7(11):1630-6.
32. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. **2009**; 50(8):1257-60.
33. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2014**; 32(27):3059-68.
34. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2014**; 32(27):3048-58.
35. Mauch P, Goodman R, Hellman S. The significance of mediastinal involvement in early stage Hodgkin's disease. *Cancer*. **1978**; 42(3):1039-45.
36. Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Burgers M, Qasim M, Somers R, et al. Prognostic significance of the number of involved areas in the early stages of Hodgkin's disease. *Cancer*. **1984**; 54(5):885-94.

37. **Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, Somers R, Meerwaldt JH, Carde P, et al.** Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Annals of Internal Medicine*. **1991**; 114(5):361-5.
38. **Hasenclever D, Diehl V.** A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *The New England journal of medicine*. **1998**; 339(21):1506-14.
39. **Cheson BD.** Role of functional imaging in the management of lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2011**; 29(14):1844-54.
40. **Gossmann A, Eich HT, Engert A, Josting A, Muller RP, Diehl V, et al.** CT and MR imaging in Hodgkin's disease--present and future. *European journal of haematology Supplementum*. **2005**; 66:83-9.
41. **Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al.** International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. **2017**; 28(7):1436-47.
42. **Brenner H, Gondos A, Pulte D.** Survival expectations of patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma in 2006-2010. *The oncologist*. **2009**; 14(8):806-13.
43. **Mayerhoefer ME, Karanikas G, Kletter K, Prosch H, Kieseewetter B, Skrabbs C, 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 : an official journal of the American Association for Cancer Research*. **2014**; 20(11):2984-93.
44. **Afaq A, Fraioli F, Sidhu H, Wan S, Punwani S, Chen SH, et al.** Comparison of PET/MRI With PET/CT in the Evaluation of Disease Status in Lymphoma. *Clinical Nuclear Medicine*. **2017**; 42(1):1-7.
45. **Grueneisen J, Sawicki LM, Schaarschmidt BM, Suntharalingam S, von der Ropp S, Wetter A, et al.** Evaluation of a Fast Protocol for Staging Lymphoma Patients with Integrated PET/MRI. *PloS one*. **2016**; 11(6):157-80.
46. **Bensinger SJ, Christofk HR.** New aspects of the Warburg effect in cancer cell biology. *Seminars in cell & developmental biology*. **2012**; 23(4):352-61.
47. **Metser U, Even-Sapir E.** Increased (18) F-fluorodeoxyglucose uptake in benign, nonphysiologic lesions found on whole-body positron emission tomography/computed tomography (PET/CT): accumulated data from four years of experience with PET/CT. *Seminars in nuclear medicine*. **2007**; 37(3):206-22.
48. **Wechalekar K, Sharma B, Cook G.** PET/CT in oncology--a major advance. *Clinical radiology*. **2005**; 60(11):1143-55.

49. **Fahey F, Stabin M.** Dose optimization in nuclear medicine. *Seminars in nuclear medicine.* **2014;** 44(3):193-201.
50. **Xia T, Alessio AM, De Man B, Manjeshwar R, Asma E, Kinahan PE.** Ultra-low dose CT attenuation correction for PET/CT. *Physics in Medicine and Biology.* **2012;** 57(2):309-28.
51. **Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD.** Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* **2011;** 29(14):1812-26.
52. **Ma Y, Visser L, Roelofsen H, de Vries M, Diepstra A, van Imhoff G, et al.** Proteomics analysis of Hodgkin lymphoma: identification of new players involved in the cross-talk between HRS cells and infiltrating lymphocytes. *Blood.* **2008;** 111(4):2339-46.
53. **Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, 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(4):475-81.
54. **Price P, Jones T.** Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? The EC PET Oncology Concerted Action and the EORTC PET Study Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* **1995;** 31(12):1924-7.
55. **Pillot G, Siegel BA, Govindan R.** Prognostic value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-small cell lung cancer: a review. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* **2006;** 1(2):152-9.
56. **Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al.** Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* **2006;** 47(6):1059-66.
57. **Kinahan PE, Fletcher JW.** Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Seminars in ultrasound, CT, and MR.* **2010;** 31(6):496-505.
58. **Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J.** Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PloS one.* **2016;** 11(1):146-195.
59. **Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C.** Baseline (1)(8)F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* **2011;** 38(9):1595-606.
60. **Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skorzak A, Malkowski B, Kulikowski W, Subocz E, et al.** Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma.* **2015;** 56(2):377-82.

61. **Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, et al.** PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood*. **2016**; 127(12):1531-8.
62. **Hutchings M.** How does PET/CT help in selecting therapy for patients with Hodgkin lymphoma? *Hematology American Society of Hematology Education Program*. **2012**; 2012:322-7.
63. **Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC.** Systematic review and meta-analysis on the prognostic value of complete remission status at FDG-PET in Hodgkin lymphoma after completion of first-line therapy. *Annals of hematology*. **2016**; 95(1):1-9.
64. **El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, 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: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2012**; 30(36):4508-14.
65. **Specht L, Nordentoft AM, Cold S, Clausen NT, Nissen NI.** Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer*. **1988**; 61(8):1719-27.
66. **Gobbi PG, Ghirardelli ML, Solcia M, Di Giulio G, Merli F, Tavecchia L, et al.** Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2001**; 19(5):1388-94.
67. **Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, et al.** Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. **2014**; 41(9):1735-43.
68. **Song MK, Chung JS, Lee JJ, Jeong SY, Lee SM, Hong JS, et al.** Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma. *Cancer science*. **2013**; 104(12):1656-61.
69. **Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, Reddy JP, Dong W, Smith GL, et al.** Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood*. **2018**; 131(1):84-94.
70. **Cottreau AS, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, et al.** Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood*. **2018**; 131(13):1456-63.
71. **Casasnovas R-O, Kanoun S, Tal I, Cottreau A-S, Edeline V, Brice P, et al.** Baseline total metabolic volume (TMTV) to predict the outcome of patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL) enrolled in the AHL2011 LYSA trial. *American Society of Clinical Oncology*, **2016**.

72. Mettler J, Muller H, Voltin CA, Baues C, Klaeser B, Moccia A, et al. Metabolic Tumour Volume for Response Prediction in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. **2018**.
73. Moskowitz AJ, Schoder H, Gavane S, Thoren KL, Fleisher M, Yahalom J, et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. **2017**; 130(20):2196-203.
74. Prochazka V, Gawande RS, Cayci Z, Froelich JW, Cao Q, Wilke C, et al. Positron Emission Tomography-Based Assessment of Metabolic Tumor Volume Predicts Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Hodgkin Lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. **2018**; 24(1):64-70.
75. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. **2014**; 41(6):1113-22.
76. Tylski P, Stute S, Grotus N, Doyeux K, Hapdey S, Gardin I, et al. Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in (18)F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. **2010**; 51(2):268-76.
77. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2007**; 25(5):571-8.
78. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **1999**; 17(4):1244.
79. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J, et al. Hodgkin lymphoma: Response assessment by revised International Workshop Criteria. *Leukemia & lymphoma*. **2007**; 48(8):1539-47.
80. Gallamini A, Fiore F, Sorasio R, Meignan M. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leukemia & lymphoma*. **2009**; 50(11):1761-4.
81. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, 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: official publication, Society of Nuclear Medicine*. **2013**; 54(5):683-90.

82. **Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, Nowak E, Bodet-Milin C, Querellou S, et al.** Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. **2011**; 38(6):1064-71.
83. **Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al.** Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. **2010**; 37(10):1824-33.
84. **Zaucha JM, Malkowski B, Chauvie S, Subocz E, Tajer J, Kulikowski W, et al.** The predictive role of interim PET after the first chemotherapy cycle and sequential evaluation of response to ABVD in Hodgkin's lymphoma patients-the Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Observational Study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. **2017**; 28(12):3051-7.
85. **Kobe C, Goergen H, Baues C, Kuhnert G, Voltin CA, Zijlstra J, et al.** Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. **2018**; 132(21):2273-9.
86. **Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al.** FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. **2006**; 107(1):52-9.
87. **Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C, et al.** Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*. **1998**; 91(12):4464-71.
88. **Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al.** Early interim 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2007**; 25(24):3746-52.
89. **Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, 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: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2009**; 27(11):1906-14.
90. **Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, Puccini B, Castagnoli A, et al.** Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. **2012**; 39(1):4-12.
91. **Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al.** 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. **2010**; 51(9):1337-43.

92. **Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al.** Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *The New England journal of medicine*. **2016**; 374(25):2419-29.
93. **Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, Castagnoli A, Ciccone G, Evangelista A, et al.** Interim Positron Emission Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2016**; 34(12):1376-85.
94. **Press OW, Li H, Schoder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al.** US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2016**; 34(17):2020-7.
95. **Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mule A, et al.** Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2018**; 36(5):454-62.
96. **Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al.** PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. **2019**; 20(2):202-15.
97. **Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al.** PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet (London, England)*. **2018**; 390(10114):2790-802.
98. **Markova J, Kobe C, Skopalova M, Klaskova K, Dedeckova K, Plutschow A, et al.** FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. **2009**; 20(7):1270-4.
99. **Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, Mey U, Kreissl S, Greil R, et al.** Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet Oncology*. **2017**; 18(4):454-63.
100. **Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR.** Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. **2005**; 16(7):1160-8.
101. **Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, Israel D, Feng Y, Neuberg D, et al.** End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. **2011**; 22(4):910-5.

102. Filippi AR, Botticella A, Bello M, Botto B, Castiglione A, Gavarotti P, et al. Interim positron emission tomography and clinical outcome in patients with early stage Hodgkin lymphoma treated with combined modality therapy. *Leukemia & lymphoma*. **2013**; 54(6):1183-7.
103. Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerminski J, Ng AK. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. **2009**; 20(11):1848-53.
104. Rigacci L, Puccini B, Zinzani PL, Biggi A, Castagnoli A, Merli F, et al. The prognostic value of positron emission tomography performed after two courses (INTERIM-PET) of standard therapy on treatment outcome in early stage Hodgkin lymphoma: A multicentric study by the fondazione italiana linfomi (FIL). *American journal of hematology*. **2015**; 90(6):499-503.
105. Simontacchi G, Filippi AR, Ciammella P, Buglione M, Saieva C, Magrini SM, et al. Interim PET After Two ABVD Cycles in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Outcomes Following the Continuation of Chemotherapy Plus Radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. **2015**; 92(5):1077-83.
106. Hutchings M, Kostakoglu L, Zaucha JM, Malkowski B, Biggi A, Danielewicz I, et al. In vivo treatment sensitivity testing with positron emission tomography/computed tomography after one cycle of chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2014**; 32(25):2705-11.
107. Evens AM, Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. **2014**; 2014(1):135-43.
108. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *British Journal of Haematology*. **2011**; 152(5):551-60.
109. Danielewicz I, Malkowski B, Zaucha R, Zalewska M, Lesniewski-Kmak K, Zaucha JM. Early treatment intensification with escalated BEACOPP in patients with Hodgkins lymphoma not responding to ABVD therapy. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. **2014**; 53(2):286-8.
110. Dann EJ, Bairey O, Bar-Shalom R, Mashiach T, Barzilai E, Kornberg A, et al. Modification of initial therapy in early and advanced Hodgkin lymphoma, based on interim PET/CT is beneficial: a prospective multicentre trial of 355 patients. *British Journal of Haematology*. **2017**; 178(5):709-18.
111. Dlugosz-Danecka M, Szmit S, Kocurek A, Kozlik P, Giza A, Zimowska-Curylo D, et al. Early chemotherapy de-escalation strategy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with negative positron emission tomography scan after 2 escalated BEACOPP cycles. *Polish archives of internal medicine*. **2019**; 129(4):259-66.

112. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. **2012**; 379(9828):1791-9.
113. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *The New England journal of medicine*. **2015**; 373(26):2499-511.
114. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula JC, Hsi ED, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood*. **2018**; 132(10):1013-21.
115. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. **2015**; 372(17):1598-607.
116. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2014**; 32(12):1188-94.
117. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2017**; 35(16):1786-94.
118. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2019**:9-64.
119. Ciammella P, Filippi AR, Simontacchi G, Buglione M, Botto B, Mangoni M, et al. Post-ABVD/pre-radiotherapy (18)F-FDG-PET provides additional prognostic information for early-stage Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis on 165 patients. *The British journal of radiology*. **2016**; 89(1061):20150983.
120. Milgrom SA, Pinnix CC, Chuang H, Oki Y, Akhtari M, Mawlawi O, et al. Early-stage Hodgkin lymphoma outcomes after combined modality therapy according to the post-chemotherapy 5-point score: can residual pet-positive disease be cured with radiotherapy alone? *British journal of haematology*. **2017**; 179(3):488-96.
121. Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Linderroth J, Mylam KJ, Molin D, et al. No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study. *British journal of haematology*. **2016**; 173(2):236-44.

122. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. **2012**; 119(7):1665-70.
123. Gentzler RD, Evens AM, Rademaker AW, Weitner BB, Mittal BB, Dillehay GL, et al. F-18 FDG-PET predicts outcomes for patients receiving total lymphoid irradiation and autologous blood stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*. **2014**; 165(6):793-800.
124. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, Homb A, Dehdashti F, Abboud CN, et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. **2011**; 17(11):1646-52.
125. Damla M, Ghazi S, Syed G, Pasha T, Gmati G, Salama H, et al. Pre-autologous transplantation PET/CT using Deauville criteria is an independent predictor of progression in relapsed refractory classical Hodgkin lymphoma. *Bone marrow transplantation*. **2017**; 52(9):1342-4.
126. Brockelmann PJ, Muller H, Casasnovas O, Hutchings M, von Tresckow B, Jurgens M, et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. **2017**; 28(6):1352-8.
127. Reyal Y, Kayani I, Bloor AJC, Fox CP, Chakraverty R, Sjursten AM, et al. Impact of Pretransplantation (18)F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography on Survival Outcomes after T Cell-Depleted Allogeneic Transplantation for Hodgkin Lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. **2016**; 22(7):1234-41.
128. Kahraman D, Theurich S, Rothe A, Kuhnert G, Sasse S, Scheid C, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for assessment of response to brentuximab vedotin treatment in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. **2014**; 55(4):811-6.
129. Montaudie H, Pradelli J, Passeron T, Lacour JP, Leroy S. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab. *The British journal of dermatology*. **2017**; 176(4):1060-3.
130. Cousin S, Toulmonde M, Kind M, Cazeau AL, Bechade D, Coindre JM, et al. Pulmonary sarcoidosis induced by the anti-PD1 monoclonal antibody pembrolizumab. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. **2016**; 27(6):1178-9.
131. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. **2016**; 128(21):2489-96.

132. Agostinelli C, Gallamini A, Stracqualursi L, Agati P, Tripodo C, Fuligni F, et al. The combined role of biomarkers and interim PET scan in prediction of treatment outcome in classical Hodgkin's lymphoma: a retrospective, European, multicentre cohort study. *The Lancet Haematology*. **2016**; 3(10):467-79.
133. Cuccaro A, Annunziata S, Cupelli E, Martini M, Calcagni ML, Rufini V, et al. CD68+ cell count, early evaluation with PET and plasma TARC levels predict response in Hodgkin lymphoma. *Cancer medicine*. **2016**; 5(3):398-406.
134. Spina V, Brusca A, Cuccaro A, Martini M, Di Trani M, Forestieri G, et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. **2018**; 131(22):2413-25.
135. Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Humbert O, Legouge C, et al. Interim 18F-FDG PET SUVmax reduction is superior to visual analysis in predicting outcome early in Hodgkin lymphoma patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. **2014**; 55(4):569-73.
136. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. **2017**; 44(1):97-110.
137. Pike LC, Kirkwood AA, Patrick P, Radford J, Burton C, Stevens L, et al. Can baseline pet-ct features predict outcomes in advanced hodgkin lymphoma? A prospective evaluation of uk patients in the rathl trial (cruk/07/033). *Hematological Oncology*. **2017**; 35(2):37-8.
138. Schoder H, Moskowitz C. Metabolic Tumor Volume in Lymphoma: Hype or Hope? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. **2016**; 34(30):3591-4.
139. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. **2016**; 278(2):563-77.
140. Ben Bouallegue F, Tabaa YA, Kafrouni M, Cartron G, Vauchot F, Mariano-Goulart D. Association between textural and morphological tumor indices on baseline PET-CT and early metabolic response on interim PET-CT in bulky malignant lymphomas. *Medical physics*. **2017**; 44(9):4608-19.
141. UK. CR. Hodgkin Lymphoma incidence statistics.: Cancer Research UK.; **2017**. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/hodgkin-lymphoma/incidence>.
142. Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. **2002**; 13(1):75-8.
143. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *British journal of haematology*. **2015**; 171(4):530-8.

- 144. Semra P ŞL, Mutlu, D BY, İbrahim B, Nuri K, Vehbi E, Gülşah S.** Hodgkin Lenfomada IPS-7 skorlama sistemine karşı güncel ve pratik skorlamaların geliştirilmesi ve kullanılabilirliği. Ulusal Hematoloji Kongresi 2018 Oral sunum; Antalya/Turkey, **2018**.
- 145. Fearon KC.** Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. **2008**; 44(8):1124-32.
- 146. McMillan DC.** An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *The Proceedings of the Nutrition Society*. **2008**; 67(3):257-62.
- 147. McMillan DC, Canna K, McArdle CS.** Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *The British journal of surgery*. **2003**; 90(2):215-9.
- 148. Hu Y, Shen J, Liu R, Feng Z, Zhang C, Ling L, et al.** Prognostic value of pretreatment prognostic nutritional index in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *The International journal of biological markers*. **2018**; 33(4):372-8.
- 149. Wang Z, Wang Y, Zhang X, Zhang T.** Pretreatment prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer: Review and meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. **2018**; 486:303-10.
- 150. Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, Habermann TM, Witzig TE, Inwards DJ, et al.** Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. **2012**; 97(2):262-9.
- 151. Marcheselli R, Bari A, Tadmor T, Marcheselli L, Cox MC, Pozzi S, et al.** Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study involving 990 patients. *Hematol Oncol*. **2017**; 35(4):561-6.
- 152. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY.** Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. **2017**; 8(43):75381-8.
- 153. Fu X, Li T, Dai Y, Li J.** Preoperative systemic inflammation score (SIS) is superior to neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a predicting indicator in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *BMC cancer*. **2019**; 19(1):721.

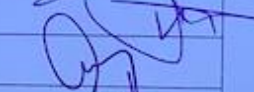
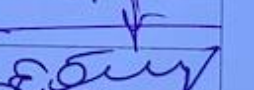
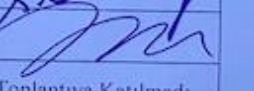
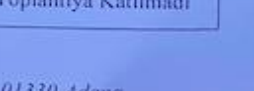
8. EKLER

8.1. Etik Kurulu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
89	14 Haziran 2019

KARAR NO 92- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Semra Paydaş yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Tuğba Korkmaz Kapukaya tarafından yürütülmesi öngörülen, "Hodgkin Lenfomalı Hastalarda PET - CT Metabolik Parametreleri ile Biyokimyasal Verilerin Korelasyonu ve Prognostik Önemi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Sarac Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Tuba Korkmaz Kapukaya
Doğum Tarih ve Yeri : 21.07.1987 Siirt
Medeni Durumu : Evli
Adres : Kurtuluş mh. 64003 sk. Seyhan Apt. Kat:6 No:11
Seyhan/Adana
Telefon : 05373111550
E-posta : dr.tubakorkmaz@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Kozan Devlet Hastanesi
Çukurova Üniversitesi Balcalı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil(ler) : İngilizce