



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA
PET/CT GÖRÜNTÜLEMELERİNDE F-18 FDG
TUTULUMU İLE SARKOPENİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTALIK/TEDAVİ
SÜRECİ İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

DR. TARIK TURAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2022

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HODGKİN TANILI HASTALARDA PET/CT
GÖRÜNTÜLEMELERİNDE F-18 FDG TUTULUMU İLE
SARKOPENİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HASTALIK/TEDAVİ SÜRECİ İLE
İLİŞKİLENDİRİLMESİ**

DR. TARIK TURAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ŞERİFE SOLMAZ

İZMİR/2022

ÖNSÖZ

Hem asistanlık sürecim hem de tez aşamasında göstermiş olduğu destek, sabır, anlayışı ve katkıları için Tez Danışman Hocam Doç.Dr. Şerife Solmaz'a;

Tez aşamasında katkılarından dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Bülent Turgut 'a;

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini her zaman gördüğüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Servet Akar ve diğer tüm hocalarıma,

Hayatımın her anında bugünlere başarıyla gelmemi sağlayan, maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan anne, babama;

Son olarak tanıştığımız ilk günden beri her anımda yanımda olan sevgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim biricik eşim Elif Eda'ya ve son 2,5 yıldır aramızda olan ve varlığıyla hayatımızı anlamlandıran sevgili oğlum Baran Ege ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Hastanemize son 7 yılda (Ocak 2015-Ocak 2022) başvurarak Hodgkin Lenfoma tanısı almış hastaların, tedavi öncesi ve sonrası PET/CT görüntülemelerinde bir kas grubuna göre kas kütlesi ve metabolizması değerlendirilmiş, bu parametrelerin hastaların tedavi yanıtlarına ve sağkalıma etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Son 7 yılda hastanemiz hematoloji kliniğine başvurmuş ayaktan veya yatarak kemoterapi almış, tedavi öncesi ve sonrası PET/CT görüntülemesi yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hematoloji poliklinik muayene notları ve PET/CT görüntüleri kullanılmış, nükleer tıp anabilim dalı yardımıyla hastalarda 2 kas grubu belirlenerek kas hacmi ve metabolizmasının ölçümü ile sarkopeni (kas kitlesinde ve metabolizmasında) durumu değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda HL tanısı alan 48 hastanın ortalama yaşı 37 olup (18-78), 28'i (%58,3) erkek, 20'si (%41,7) kadındı. Bizim çalışmamızda özellikle tedavi öncesi sarkopenisi bulunan hastaların tedavi yanıtlarında fark yaratmasa da sarkopenik hastaların toplam sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu sonucuna varıldı. Sarkopeni tespit edilen gruptaki hastaların istatistiksel anlamlı olarak daha ileri evre hastalardan oluştuğu, daha çok kemik iliği tutulumu bulunduğu ve BMI düşük olanların bu grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu görüldü. Ayrıca HL prognostik açıdan önemi olan laboratuvar verilerinden tanı anı hb düzeylerinin anlamlı şekilde sarkopenik grupta daha düşük olduğu, CRP seviyesinin ise daha fazla olduğu bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak, HL hastalarımızda PET/BT ile sadece hastalık evresi, tedavi yanıt durumu, hastalık tutulumu gibi bilgiler belirlenmiyor, bunun yanında bireylerin kas kitlesi ve metabolizması ile ilgili bilgilere de ulaşılabiliyor. Bu sayede hastalarımızın sarkopeni durumları da değerlendirilebiliyor. Sarkopenisi tespit edilen

hastalarımızın ise sağkalım süreleri, tedavi yanıtları ile ilgili sonuçları öngörmeye bu bilgiler yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hodgkin Lenfoma, Sarkopeni, PET/BT



ABSTRACT

Objectives: The muscle mass and metabolism of patients who were admitted to our hospital in the last 7 years (January 2015-January 2022) and diagnosed with Hodgkin lymphoma were evaluated according to a muscle group in PET/CT images before and after treatment, and it was aimed to investigate the effects of these parameters on the treatment response and survival of the patients.

Material and Method: In this study, the patients who were diagnosed as Hodgkin Lymphoma that had chemotherapy and had PET/CT scanning were investigated for the last 7 years in our hospital. Hematology polyclinic examination informations, PET/CT images were used as data. Additionally, thanks to nuclear medicine 2 muscle groups were chosen, the amount of change in sarcopenia (muscle mass and metabolism of the those 2 muscle groups) was measured.

Results: In our study, the median age of 48 patients diagnosed with lymphoma was 37 (18-78), 28 (%58.3) were male and 20 (%41.7) were female. In our study, it was concluded that although it did not make a difference in the treatment response of patients with sarcopenia before treatment, overall survival and PFS times were lower in sarcopenic patients. It was seen that the patients in the sarcopenia group were statistically significantly more advanced, had more bone marrow involvement, and those with low BMI were significantly higher in this group. In addition, HL prognostically important laboratory data revealed that hemoglobin levels at the time of diagnosis were significantly lower in the sarcopenic group, and the CRP level was higher.

Conclusion: As a result, information such as disease stage, treatment response status, disease involvement is not only determined by PET/CT in the HL patients, but also information about the muscle mass and metabolism of individuals can be obtained. In this way, the sarcopenia status of our patients can also be

evaluated. This information may be helpful in predicting the results of our patients with sarcopenia, regarding their survival time and treatment response.

Keywords: Hodgkin Lymphoma, Sarcopenia, PET/CT



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
I. GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tanım	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Etyoloji	3
2.3.1 Epstein-Barr virüsü	3
2.3.2. Diğer Enfeksiyonlar	3
2.3.4.Diğer çevresel faktörler	4
2.3.4.1 Diyet, vücut ağırlığı.....	4
2.3.4.2. Aspirin	4
2.3.4.3 Doğum ağırlığı/emzirme.....	5
2.3.4.4 Sigara içimi	5
2.3.5. İmmünite.....	5
2.3.6 Genetik	5
2.4. Patogenez.....	6
2.5. Histopatolojik Sınıflandırma	7
2.5.1. Nodüler Lenfosit Baskın HL (NLPHL).....	7
2.5.2. Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL)	8
2.5.2.1. Nodüler Sklerozan Tip (NSHL)	8
2.5.2.2. Lenfositten Zengin tip	8
2.5.2.3. Karma (Miks) Hücresel tip	8
2.5.2.4. Lenfositten Fakir tip	9
2.6. Klinik Özellikler	9

2.7. Tanı ve Evreleme	10
2.8. Prognostik Faktörler	13
2.9. Tedavi.....	14
2.9.1 Erken Evre’de Tedavi.....	14
2.9.1.1 Erken Evre İyi Risk Grubu	15
2.9.1.2 Erken Evre Kötü Risk Grubu	15
2.9.2 İleri Evrede tedavi	15
2.9.3 Nodüler Lenfosit Predominant HL	16
2.9.4 Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık	16
2.10. İzlem.....	17
2.11. Sarkopeni	18
2.11.1 Sarkopeni Tipleri.....	19
2.12. Pet/Ct	20
III- GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
IV-BULGULAR.....	24
V-TARTIŞMA.....	50
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

18F-FDG:	18F- Fluorodeoksiglukoz
ABVD:	Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DLCO:	Diffusing Capacity of the Lung for Carbonmonoxide
EBNA1:	Epstein – Barr nükleer antijen-1
EBV:	Epstein-Barr virüsü
EORTC:	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı
ESH :	Eritrosit sedimentasyon hızı
EWGSOP:	Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu
GHSG:	Alman Hodgkin Çalışma
GY:	Gray
HHV-6:	Human Herpes Virus-6
HIV:	Human İmmundeficiency Virus
HL:	Hodgkin lenfoma
HLA :	İnsan lökosit antijeni
HRS:	Hodgkin/Reed-Sternberg hücresi
HU:	Hounsfield Unit
IM:	Enfeksiyöz mononükleozun
IPS :	Uluslararası Prognostik Skor
JAK:	Janus kinaz
KHHL:	Karma(Miks) Hücresel HL
KHL :	Klasik Hodgkin Lenfoma
LDCHL:	Lenfositten fakir HL
LMP 1:	Latent membran proteini 1
LMP2:	Latent membran proteini 2
LYHL:	Lenfosit Yoksun HL
LZHL :	Lenfosit Zengini HL

MCCHL:	Mikst sellüler HL
MHC:	Majör histo-uyumluluk kompleksi
MMR:	Mediastinal kitle oranı
MR:	Manyetik Rezonans
MTR:	Mediasten toraks oranı
MTV:	Metabolik Tümör Volümü
NCCN:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NF-KB:	Nükleer faktör-kappa B
NLPH:	Nodüler Lenfosit Predominant HL
NSHL:	Nodüler Sklerozan tip
OKİT:	Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
PET/BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi
ROI:	İlgili Alan
RT :	Radyoterapi
SPSS:	Statistical Package for Social Science
STAT:	Sinyal transdüseri- transkripsiyon aktivatörü
SUV:	Standardize Edilmiş Alım Değeri
TART :	Tutulu Alan Radyoterapi
TLG:	Total Lezyon Glikozu
VOI:	İlgili Alan Hacmi
OS:	Tam Sağkalım
PFS:	Progresyonsuz Sağkalım
CR:	Komplet yanıt
PR:	Parsiyel Yanıt
BEACOPP:	bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, onkovin, prokarbazin, prednizon
DHAP:	Dexamethasone, yüksek doz ARA-C, Cisplatin
ICE:	Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide
GDP:	Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırması.....	7
Tablo 2: HL Tanı ve Evrelemesine Yaklaşım.....	11
Tablo 3: Deauville skorlaması	12
Tablo 4: Ann-Arbor evreleme sistemi ve Costwolds modifikasyonu	12
Tablo 5: Erken evre HL için farklı grupların olumsuzluk faktörleri.....	13
Tablo 6: IPS (International Prognostic Score – Uluslararası Prognostik skor)	14
Tablo 7: EWGSOP 2; sarkopeninin operasyonel tanımı	19
Tablo 8: Hastaların Özellikleri.....	26
Tablo 9: Yaş, Cinsiyet, BMI ve ECOG Performansa göre Sağkalım	32
Tablo 10: HodgkinLenfoma tedavisinin Kas kitlesi ve metabolizmasına etkisi.....	40
Tablo 11: Hastaların lomber ve femoral alandan tedavi öncesi alınan ölçümlere göre sarkopenik olan ve olmayanların sağkalım verileri.....	41
Tablo 12: Hastaların lomber ve femoral alandan tedavi öncesi alınan ölçümlere göre sarkopenik olan ve olmayanların Ara tedavi yanıt durumları	43
Tablo 13: Hastaların lomber ve femoral alandan tedavi öncesi alınan ölçümlere göre sarkopenik olan ve olmayanların Son tedavi yanıt durumları.....	45
Tablo 14: Lomber kas kitlesine göre sarkopenik ve nonsarkopenik hastaların özellikleri	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Toplam Sağkalım (OS) Durumu	27
Şekil 2: Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Durumu	28
Şekil 3: Ann-Arbor evresine göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu	28
Şekil 4: İleri evre hastalarda prognostik skora göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu	29
Şekil 5: Bulky hastalık durumuna göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu.....	29
Şekil 6: ECOG performans durumuna göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu.....	30
Şekil 7: Tanı tipine göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu	30
Şekil 8: L3 Psoas kas Metabolik Volume göre sarkopenik olan ve olmayanda Toplam Sağkalım ve PFS.....	35
Şekil 9: L3 Psoas kas TLG'a göre sarkopenik olan ve olmayanda Sağkalım durumları.....	36
Şekil 10: Femorisde ölçülen Metabolik Volume göre sarkopenik olan ve Olmayanda Sağkalımları.....	37
Şekil 11: Femorisde ölçülen TLG'a göre sarkopenik olan ve Olmayanda Sağkalımları.....	38
Şekil 12: L3 Psoas kası HU' ya göre sarkopenik olan ve olmayanda Sağkalım.....	39
Şekil 13: Femoris kası HU' ya göre sarkopenik olan ve olmayanda Sağkalım.....	39

I. GİRİŞ

Hodgkin Hastalığı lenfoid dokulardan köken alan ve patolojik örneklerde Reed-Sternberg hücresi ile kendini gösteren bir hastalıktır. Tüm kanserlerin %1'den azını oluşturmaktadır. Daha çok 15-34 yaşları arasında gençlerde ve 55 yaşın üzerindeki kişilerde görülmektedir. Etyopatogenezinin açıklanmasında önemli gelişmeler olmasına karşın belirsizlikler sürmektedir. Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunun yanı sıra genetik ve otoimmün faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Hodgkin lenfoma (HL) muhtemel bir malignite olarak tanımlanmış olup, potansiyel bir enfeksiyöz veya otoimmün etyoloji hala düşünülmektedir. Tek bir malign hücrenin klonal proliferasyonu sonucu ortaya çıktığı teorisi de günümüzde geçerliliğini korumaktadır.

En sık genç erişkinlerde 20-40 yaşları arasında görülürken, görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir artış gösterir. Toplumda 2,3/100.000 oranında görülür. En sık klasik Hodgkin lenfoma (HL) alt tipleri (%95) görülürken daha az sıklıkla nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) alt tipi görülür (%5). Tanı için eksizyonel lenf düğümü biyopsisi tercih edilmelidir. Acil tedavi gerektiren nadir olgularda çekirdek (core) biyopsi uygulanabilir. Patoloji preparatları güvenilirlik açısından deneyimli hemato patologlar tarafından Dünya Sağlık Örgütü son sınıflamasına göre değerlendirilmelidir. Klasik HL'de Reed-Sternberg hücreleri görülürken NLPHL'de lenfosit baskınlığı görülür. Reed-Sternberg hücreleri CD30 ve CD15 ile boyanırken bazen CD20 (+) ve CD45 (-) saptanır. Lenfosit baskın hücrelerde ise CD20 ve CD45 pozitif iken, CD15 ve CD30 pozitifliği görülmez. Evrelemede gözden geçirilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır. Evreleme amaçlı pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) öncelikli tercih olmakla birlikte, PET/BT'ye ulaşamayan merkezlerde kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisinin PET/BT incelemesi yapılmış hastalarda yapılmasına gerek yoktur.

Kemoterapi ve radyoterapi (RT) kombinasyonları standart tedavilerdir.

II-GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Hodgkin lenfoma (HL) ilk olarak 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmıştır. HL B grubu lenfositlerinden temel alan bir hastalıktır. HL tüm lenfomaların %10 unu tüm kanserlerin ise yaklaşık %0,6 sını kapsamaktadır. HL 20 li yaşların başında görülmekle birlikte 55-60 yaşından sonra ikinci pikini yapmaktadır (1). HL patolojik olarak Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL) ve Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma olmak üzere 2 gruba ayrılır. KHL HL ların yaklaşık %90 ını oluşturmaktadır. KHL Nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten zengin, lenfositten fakir alt tiplere ayrılır (2).

2.2 Epidemiyoloji

Klasik HL (KHL), Hodgkin lenfomanın yaklaşık yüzde 90'ını oluştururken, nodüler lenfosit baskın HL (NLPHL) vakaların geri kalanını oluşturur. Ancak, KHL'nin histolojik alt tiplerinin dağılımı coğrafya, sosyoekonomik faktörler, ırk/etnisite ve yaşa göre değişir (3). Gelişmiş ülkelerde KHL alt tiplerinin yaklaşık dağılımı şu şekildedir; Nodüler sklerozan %70, mikst sellüler %20-25, lenfositten zengin %5 lenfositten fakir <%1. KHL alt tiplerinin dağılımı sosyo ekonomik faktörler, Epstein-Barr virüsüne (EBV) maruz kalma, yaş ve HIV/AIDS prevalansı gibi etmenlerle değişkenlik gösterir (4).

2.3 Etyoloji

HL histolojik alt tiplerinin insidansı ve dağılımı coğrafya, sosyoekonomik faktörler, HIV enfeksiyonu ve aile öyküsünden etkilenir. Epstein-Barr virüsü (EBV), HL patogenezi ile bağlantılı olmasına rağmen, virüs sadece bir vaka alt grubunda tespit edilir ve EBV enfeksiyonundan sonra HL için mutlak riski çok küçüktür (5).

2.3.1 Epstein-Barr virüsü

Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) hücrelerinde EBV'nin saptanması, hastanın histolojik alt tipine, coğrafyasına ve bağışıklık yeterliliğine göre değişir. EBV en sık mikst sellüler HL(MCCHL)ve lenfositlen fakir HL (LDCHL) alt tipleri ile ilişkilidir, Hemen hemen her zaman HIV ile enfekte hastaların HL'sinde saptanır (6). EBV ile enfekte hastaların sadece çok küçük bir azınlığı HL geliştirecektir. Dünya çapında yetişkinlerin yaklaşık yüzde 90 ila 95'i EBV seropozitifdir, ancak enfeksiyon yaşı sosyoekonomik koşullara göre değişir. EBV, enfeksiyöz mononükleozun (IM) nedenidir ve bir çalışma, IM'den sonra HL geliştirmenin mutlak riskinin yaklaşık 1000'de 1 olduğunu tahmin etmiştir (7).

EBV pozitifliği, KHL'nin çeşitli histolojik kategorileri arasında değişiklik gösterir: NSCHL'nin yaklaşık yüzde 10 ila 25'i, LRCHL'nin yüzde 40'ı, MCCHL'nin yüzde 70'i ve LDCHL'nin yüzde 100'e yakınında EBV pozitifliği saptanır. NLPHL'de nadiren bulunur. İmmünoglobulin genlerinin inaktive edici mutasyonlarını taşıyan çoğu HL vakası EBV pozitifdir (8). EBV, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki klasik HL (KHL) vakalarının yüzde 20 ila 50'sinin malign hücrelerinde tespit edilir, ancak tropikal ve ekonomik olarak gelişmekte olan bölgelerde neredeyse tüm KHL vakaları EBV pozitifdir. HIV enfeksiyonu veya diğer immünosupresif durumları olan hastalarda meydana gelen hemen hemen tüm HL vakalarında EBV pozitifdir (9-10).

2.3.2. Diğer Enfeksiyonlar

Human Herpes Virus-6 (HHV-6) mikrodiseksiyonlu hücreler üzerinde immünoteksiyon ve moleküler tekniklere dayanan bir çalışmada NSCHL örneklerinin yaklaşık yarısının HRS hücrelerinde saptandı; HHV6, EBV-negatif hastalığı olan genç hastalarda daha sık bulundu. Diğer çalışmalar da serolojik ve

diğer tekniklere dayalı olarak HHV6 ile ilişkiler bildirmiştir, ancak bunun HL patogenezinin katkısı belirsizdir (11).

2.3.3. Coğrafya ve sosyoekonomik durum

HL alt türlerinin dağılımı coğrafyaya ve belirli sosyoekonomik faktörlere göre değişir. Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve diğer ekonomik olarak iyi durumda olan ülkelerde, en yüksek HL insidansı nispetten daha büyük yaş adolesanlarda/genç erişkinlerdedir. Daha yaşlı erişkinlerde (>65 yaş) ise daha küçük bir tepe noktası vardır. Buna karşılık, ekonomik olarak dezavantajlı bölgelerde, erkek çocuklar için çocuklukta bir ilk zirve, genç erişkinlerde nispeten düşük oranlar ve yaşlı erişkinlerde belirgin bir zirve vardır. Gelişmiş ülkelerde ise hem çocuklukta hem de yaşamın ikinci on yılında insidansın zirve yaptığı bir ara model tanımlanmıştır (12).

Gelişmekte olan ülkelerde MCCHL ve LDCHL alt tipleri daha sık görülürken, ekonomik olarak avantajlı ülkelerde ise NSCHL insidansı artmıştır. LDCHL ise genel olarak nadir görülmektedir (13).

2.3.4. Diğer çevresel faktörler

2.3.4.1 Diyet, vücut ağırlığı

Popülasyona dayalı çalışmalara ve bir meta-analizlere dayalı olarak obezite ile ilişkili olarak artmış bir HL riski vardır. Yüksek miktarda et veya tatlı alımı, artan KHL riski ile ilişkilendirilmiştir (14-15)

2.3.4.2. Aspirin

Aspirinin HL gelişimi için koruyucu etkisi bildirilmiştir, ancak sonuçlar çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. HL'li 565 hasta ve 679 kontrol deneğinden oluşan bir vaka kontrol çalışmasında, diğer nonsteroidal antiinflatuar ilaçların (NSAID) değil, düzenli olarak aspirin kullanımı, daha düşük HL riski ile ilişkilendirilmiştir. Aspirin tüketimi ile ters ilişki, HL patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülen NF-kB sinyalini inhibe etme üzerindeki etkisini yansıtır olabilir (16).

2.3.4.3 Doğum ağırlığı/emzirme

Yüksek doğum ağırlığı artmış pediatrik HL riski ile ilişkilendirilmiştir. Emzirmenin koruyucu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir, ancak bunun anneden geçen antikorlarla ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir (17).

2.3.4.4 Sigara içimi

Yaklaşık 5000 HL vakası içeren 50 çalışmayı analiz eden bir meta-analiz, sigara içme öyküsünün artmış HL riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir hem NSCHL hem de MCCHL alt tipleri ile ilgili olarak büyük ölçüde ilişkiler gözlemlendi (18)

2.3.5. İmmünite

HIV ile enfekte hastalarda ve immün yetmezlik ile ilişkili diğer ortamlarda HL insidansı artar. Bu popülasyonlarda HL, EBV için neredeyse evrensel olarak pozitifdir. HIV enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan HL vakalarının çoğunluğu EBV pozitifdir ve çoğunluğu normalde nadir görülen LDCHL alt tipidir (19). Ataksi Talenjiektazi, Wiskott Aldrich Sendromu, Chediak Higashi Sendromu, Ig A eksikliği gibi primer immün yetmezliklerde lenfoma riskinin arttığı görülmüştür (20). Otoimmün hastalıkları ile (Sjögren sendromu, polimiyalji romatika, sedef hastalığı) HL arasında güçlü bir ilişki olduğu ve bu hastalıklarda da HL arttığı gösterilmiştir. Ancak bunun doğrudan bu koşullarla mı ilgili olduğu yoksa bunları tedavi etmek için kullanılan immünosupresif ajanlarla mı arttığı belirsizdir (21).

2.3.6 Genetik

HL'ye ailesel bir yatkınlık vardır, ancak bu etkinin ne kadarının çevresel ne kadarının genetik olduğu belirsizdir. Aile üyelerinin ortak çevresel etmenlere maruziyeti de hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır. HL'li hastaların yakın akrabalarında artan risk, genel olarak beklenen orandan yaklaşık üç ila beş kat daha fazladır, ancak risk alt tipe göre değişebilir (22). HL riski ile en tutarlı genetik ilişki,

majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC)/insan lökosit antijeni (HLA) lokuslarındaki varyasyondur. HLA-A1 ve daha az ölçüde HLA-B5, HLA-B8 ve HLA-B18 ile hastalık arasındaki ilişki gösterilmiştir. Artan HL riski, büyük olasılıkla, tek bir genetik belirleyiciden ziyade, çoklu risk allellerinin birlikte kalıtımı nedeniyledir (23).

2.4. Patogenez

Çoğu çalışma germinal merkez B hücrelerini, HRS hücrelerinin hücresel orijini olarak tanımlamıştır. Bu neoplastik hücrelerde B hücresi fenotipinin kaybının yanı sıra HRS hücrelerinin anti-apoptotik özelliklerinin kazanılmasını açıklayan çeşitli transkripsiyon faktör düzensizliği tanımlanmıştır. Nükleer faktör-kappa B (NF-KB), Janus kinaz (JAK)/sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (STAT), ve NOTCH1 gibi hücre içi sinyal yollarının anormal aktivasyonu HL patogenezinde merkezi bir rol oynar (24). HRS hücrelerinin hücresel orijinine bakıldığında germinal merkez B hücrelerini tanımlayan immünoglobulinleri ve transkripsiyon faktörlerini eksprese etme kapasitesini kaybeden malign B lenfositleridir (25). KHL'deki RS hücreleri, CD45, CD19 ve CD79A gibi B hücresi antijenlerini eksprese etmez, ancak hemen hemen hepsi CD30, %70'i CD15, %20-30'u CD 20 eksprese eder. Buna karşılık, NLPHL'nin tümör hücreleri ise her zaman CD20, CD79a gibi B hücresi antijenlerini eksprese eder ve CD30, CD15 için hemen her zaman negatif reaksiyon gösterir. RS hücrelerinin ve popcorn hücrelerinin çoğunluğu, B hücresine özgü aktivatör protein olan PAX-5'i eksprese eder (26). EBV ile enfekte olmuş tümör hücreleri, bazılarının anormal sinyalleşmeye, apoptozun baskılanmasına ve HRS hücreleri tarafından bağışıklıktan kaçınmaya katkıda bulunduğundan şüphelenilen bir EBV gen alt kümesini ifade eder (27). EBV ile enfekte hücrelerden EBNA1 (Epstein – Barr nükleer antijen-1), LMP1 ve LMP2a olmak üzere 3 viral protein eksprese edilir. Bu eksprese olan viral proteinler etkisi ile tümör hücrelerinin apoptoz ve bağışıklıktan kaçındığı düşünülmektedir (27).

2.5. Histopatolojik Sınıflandırma

HL, 2008 WHO/REAL sınıflamasına göre morfolojik ve immünofenotipik özellikler temel alınarak iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Lenfoma, Klasik HL ve Nodüler Lenfosit Baskın HL olarak katogorize edilir. Klasik HL patolojik özelliklerine göre dört alt gruba ayrılır: Nodüler sklerozan HL (NSHL), Miks Hücreli HL (MHHL), Lenfosit Zengini HL (LZHL), Lenfosit Yoksun HL (LYHL) olarak incelenir (28).

Tablo:1 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflandırması
1-Nodüler lenfosit baskın HL
2-Klasik HL
• Nodüler sklerozan HL
• Karma (Miks) hücreli HL
• Lenfosit yoksun HL
• Lenfosit zengin HL

HL: Hodgkin lenfoma

2.5.1. Nodüler Lenfosit Baskın HL (NLPHL)

Hastaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. NLPHL'li hastaların yaklaşık yüzde 75'i erkektir. Genellikle uzun süreli servikal, aksiller veya inguinal bölgede (evre I veya II) izole lenfadenopati ile kendini gösterir. Lenfositik veya L&H RS hücre varyantı olarak adlandırılan neoplastik hücre, bir germinal merkez B hücresidir (29). Klasik HL'den farklı olarak, bu hücreler genellikle CD20 pozitif ve CD30 negatiftir. Erkeklerde daha sık görülür ve başvuru sırasında konstitüsyonel semptomlar veya ektranodal hastalık görülme olasılığı oldukça nadirdir (30). Prognoz iyidir ve 10 yıllık sağkalım %80'nin üzerindedir (31).

2.5.2. Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL)

Klasik HL tanısı, İnflamatuar bir ortamda HRS hücreleri olarak adlandırılan karakteristik çok çekirdekli dev hücrelerin tanımlanmasına dayanmaktadır. Hücreler nükleer alanın yüzde 50'sinden fazlasını kapsayan büyük bir sitoplazma ve kenarı asidofilik veya amfifilik nükleol içeren en az iki çekirdek göstermektedir. Ayrıca HRS hücrelerine benzer sitolojik özellikler gösteren değişken sayıda mononükleer element- Hodgkin (H) hücreleri içermektedir. Reaktif lezyonlarda (enfeksiyöz mononükleoz gibi), B ve T hücre lenfomalarında, karsinomlarda, melanomlarda veya sarkomlarda HRS hücrelerine benzer hücreler görülebilmektedir. Bu durumda uygun bir hücre kökeni varlığı ve immünohistokimya sonuçlarıyla birlikte değerlendirmek tanı için esastır. HRS hücreleri, HL ile ilişkili mikroçevre ortamının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (32).

2.5.2.1. Nodüler Sklerozan Tip (NSHL)

NSHL, klasik HL'lerin en sık görülen tipidir ve tüm HL olgularının yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. NSHL, laküner hücreler, kollagen band ve nodüler bir patern ile karakterizedir. Ayrıca sklerotik band varlığı tanımlayıcıdır (33).

2.5.2.2. Lenfositten Zengin tip

Lenfositten zengin HL, KHL'li hastaların yaklaşık %5'ini oluşturur. Küçük lenfositlerin nodüler veya dağınık hücresel arka planı içinde ve nötrofiller veya eozinofiller olmadan dağılmış RS hücrelerine sahiptir. Hastalar, mediastinal tutulum olmadan periferik lenfadenopatiye sahip olma eğilimindedir ve genellikle erken evre hastalıkla gelir. Nadir tedavi başarısızlıkları olan bu alt tipin, modern kombinasyon kemoterapi rejimleri kullanılarak elde edilen tedavi sonuçları mükemmeldir (34)

2.5.2.3. Karma (Miks) Hücresel tip

KHHL, HL olgularının yaklaşık olarak %20-25'ini oluşturmaktadır (35). Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %50'lere kadar çıkmaktadır. Tümör genellikle

diffüz veya hafif nodüler gelişim şekli göstermektedir ancak hiç fibrozise rastlanmaz. Lenf nodu kapsülü normal kalınlıkta ve genellikle bozulmamıştır. Nadiren nekroz görülebilir. İnflamatuvar alt yapı plazma hücresi, lenfosit, eozinofil ve histiyositlerden oluşur (36).

2.5.2.4. Lenfositten Fakir tip

Lenfositten fakir HL, gelişmiş dünyada vakaların %<1'ini oluşturan en nadir KHL alt tipidir. Tümör örnekleri, RS hücreleri tarafından önemli bir reaktif inflamatuvar infiltrasyon olmaksızın yaygın şekilde infiltre edilir. Sıklıkla HIV enfeksiyonu ile ilişkili olarak görülür ve diğer KHL alt tiplerine göre daha agresif bir hastalık seyrine sahiptir (37).

2.6. Klinik Özellikler

Aylar boyunca genişleyen ağrısız lenfadenopati yaygın görülme şeklidir. Hastaların %60'ında görülen, en yaygın tutulan üç bölge; mediastinal, sol servikal ve sağ servikal bölgedir. Diğer bölgeler, azalan görülme sırasına göre dalak, aksiller, abdominal, hiler veya inguino-femoral içerir. Mediastinal kitleler, tanı konulmadan önce oldukça büyüyebilir; kitlesel (Bulky) hastalık olarak adlandırılan bu durum, tümör kitlesinin 10 cm'yi aşan enine çapıyla tanımlanır ve erken evre hastalarda daha kötü prognoza neden olur (38).

Aralıklı ateş (Pel-Epstein tip), gece terlemesi, anoreksi, zayıflık, yorgunluk, bulantı, kilo kaybı, alkol alımı sonrası tutulan bölgelerde ağrı ve kaşıntı görülebilir. Hastaların %25 kadarında sistemik semptomlar mevcuttur. B semptomları (38 °C ve üzerinde ateş, gece terlemesi ve son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı) tedavi seçimi, evreleme ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. Kaşıntı, alkol ilişkili ağrı, yorgunluk gibi diğer semptomların prognostik önemi olmadığından; B semptomu olarak kabul edilmezler (39).

Karaciğer tutulumu, anormal karaciğer fonksiyon testleri veya karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık, diğer spesifik olmayan bulgular olarak ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, KHL'nin diğer bölge tutulumu olmadan pür karaciğer tutulumu nadirdir. Bazen fulminan karaciğer yetmezliği, hepatik infiltrasyon olmadan da paraneoplastik bir bulgu olarak da ortaya çıkabilir. Dalak tutulumu insidansı tüm alt tiplerde

yaklaşık %10'dur, ancak MCCHL alt tipi için %30' a ulaşır. Bazı hastalarda splenomegali, hepatomegali veya nadiren asit nedeniyle karın şişliği görülür, ancak gastrointestinal sistemin KHL tarafından tutulumu nadirdir. Primer ektranodal KHL oldukça nadirdir ve ektranodal KHL tanısı morfolojik taklitleri ekarte etmek için kapsamlı immünohistokimyasal çalışmalar gerektirir (40).

Tanıda kemik tutulumu nadirdir, ancak öyküde kemik ağrısı, serum alkalen fosfataz veya kalsiyum yüksekliği varsa akla gelmelidir (41).

2.7. Tanı ve Evreleme

Öncelikle hastanın ayrıntılı bir hikayesi alınmalıdır. Açıklanamayan ateş, kilo kaybı, gece terlemesi gibi B semptomları, lenfadenopatinin süresi, büyüklüğü, büyüklüğündeki zamanla değişim, kaşıntı, alkolle ağrı varlığı sorgulanmalıdır. EBV, Hepatit, HIV enfeksiyonu, malignite öyküsü, önceden radyoterapi-kemoterapi alıp almadığı ve diğer immünsüpresif durumlar hakkında bilgi alınmalıdır. Lenfoproliferatif, miyeloproliferatif hastalıklar veya diğer maligniteler açısından aile öyküsünün varlığı da oldukça önemli olup sorgulanması gereken diğer durumlardır. Eksiksiz bir anamnez sonrasında vücuttaki tüm lenf bezleri, dalak, karaciğer ve vücudun etkilenmiş olan diğer bölgelerini de kapsayan bir fizik muayene yapılmalıdır. Lenf nodunun büyüklüğü, kıvamı, bulunduğu bölge ve sayısı değerlendirilmelidir. Özellikle boyunda lenfadenopatisi olan hastalarda Waldeyer halkası tonsiller, dil tabanı ve nazofarenks detaylı bir şekilde incelenmelidir. Hikâye ve fizik muayenenin ardından; laboratuvar testleri, lenf nodu biyopsisi, kemik iliği biyopsisi, immünofenotipik çalışmalar, görüntüleme yöntemleri gibi tanı, evreleme ve prognozu belirlemede yardımcı olacak birçok tetkikin yapılması gerekmektedir (42).

HL'de tanı için altın standart eksizyonel biyopsidir. İnce iğne ve tru-cut biyopsi patolojik tanı açısından yetersiz kalabileceği ve tedavi sürecine geçişte gecikmeye neden olabileceği için önerilmez. HL'da özellikle eksizyonel biyopsi önerilmesinin sebebi; tutulan dokuda tümör hücrelerinin, hücre popülasyonunun azınlığını oluşturması ve yetersiz biyopsinin malign hücreleri içermeme ihtimali nedeniyle (43).

Tablo:2 HL Tanı ve Evrelemesine Yaklaşım

HODGKİN LENFOMA TANI VE EVRELEMESİNE YAKLAŞIM	
•Eksizyonel Biyopsi (önerilen) • Tru-cut Biyopsi (yeterliyse) • İmmünohistokimyasal Değerlendirme	
Gerekli tetkikler	Seçilmiş vakalara özel tetkikler
➤ Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ➤ Hemogram, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı), CRP, LDH, karaciğer fonksiyon testleri ➤ Kadınlarda gebelik testi ➤ PET-BT ➤ Psikososyal, doğurganlık, sigarayı bırakma gibi konularda danışmanlık	❖ Doğurganlığın korunması ❖ DLCO içeren solunum fonksiyon testleri (ABVD veya BEACOPP verilecekse) ❖ Pnömonokok, meningokok, influenza aşılıları (splenik RT planlanıyorsa) → HIV, HBV, HCV testleri ❖ Tanısal BT ❖ Göğüs x-ray (Büyük mediastinal kitle varsa) ❖ Kemik iliği biyopsisi (Sitopeni ve PET negatifse) ❖ EKG ve EKO (Antrasiklin bazlı kemoterapi planlanıyorsa) ❖ MR veya PET-MR (kontrendike değilse kontrastlı)

Evreleme hem BT ile hem de PET/BT ile yapılabilir. PET/BT; HL tanı ve tedavisinde kullanılan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. PET/BT değerlendirilmesinde Deauville skoru (Tablo 3) raporlamada tercih edilmelidir. Tedavi başlangıcından önce BT ile erken evre olarak değerlendirilmiş olan HL olgularının %10-15'inin PET/BT görüntülemesinde ileri evrede olduğu görülmüştür (44). Günümüzde HL tanısı alan olgularda tanı anı görüntülemede PET/BT yapılması standart kabul edilmektedir (45).

Tablo:3 Deauville skorlaması (DS)

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

PET'in ortaya çıkmasıyla 2014 yılında Lugano sınıflandırması hazırlanmıştır ve kemik iliği biyopsisi gibi bazı geleneksel incelemelerin rutin HL evreleme prosedürlerinden çıkarılabileceği bildirilmiştir . Sadece lenf nodu tutulumunun değil, aynı zamanda karaciğer ve dalak gibi organ tutulumunun değerlendirilmesi de basitleştirilmiştir (46).

Ann Arbor Sınıflaması ile HL 4 evrede incelenir. Ateş (38,3°C), kilo kaybı ve gece terlemesi varlığına göre A ve B olarak 2 alt gruba ayrılarak sınıflandırılmaktadır (47).

Tablo:4 Ann-Arbor evreleme sistemi ve Costwolds modifikasyonu

I	Tek bir lenf nodu bölgesi (IE; Tek bir ekstra lenfatik organ)
II	Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi (IIE; Evre II'ye ek olarak diyafragmanın aynı tarafında bir ekstra lenfatik organda lokal tutulum)
III	Diyafragmanın her iki yanında lenf nodu bölgelerinde tutulum (IIIE; Evre III'e ek olarak ve bir ekstra lenfatik organda lokal tutulum)
IV	Bir veya daha fazla ekstra lenfatik organda lenf nodu tutulumu ile birlikte olan veya olmayan diffüz tutulum, kemik iliği tutulumu
A	Sistemik belirti yok
B	≥ 38.0 ateş, gece terlemesi, diyet ile açıklanamayan son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı

S	Dalak tutulumu
E	Ekstranodal lokalize tutulum
X	Bulky hastalık (mediastinal kitle torasik çapın üçte birinden daha büyük veya çapı >10cm olan herhangi bir nodal kitle)

2.8. Prognostik Faktörler

HL, 5 yıllık sağ kalımın ortalama %86 olduğu yüksek oranda tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bu nedenle, tanıyı takiben hastaları uygun şekilde tedavi etmek ve uzun süreli komplikasyonları izlemek günümüzde standart tedavi yaklaşımı olarak belirlenmiştir. Evreleme ve prognostik faktörler uygun tedavi rejiminin belirlenmesinde önemlidir. HL hastalarının 5 yıllık sağkalımı; Evre I: %91,6, Evre II: %93,5, Evre III: %82,9, Evre IV: %73,5 şeklindedir (48).

Erken evre HL hastaları için prognostik faktörler arasında, büyük bir mediastinal kitle, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, çoklu nodal bölge tutulumu, ektranodal bölgelerin tutulumu, hastanın 50 yaşın üzerinde olması ve dalağın önemli ölçüde genişlemesi bulunmaktadır (49).

Tablo 5: Erken evre HL için farklı grupların olumsuzluk faktörleri

RİSK FAKTÖRÜ	GHSB	NCCN	EORTC
Yaş			≥ 50
ESH ve B Semptomu	>50 mm/s ve asemptomatik ya da >30 mm/s ve B semptomu var	≥50 mm/s veya B semptomu varlığı	>50 mm/s ve asemptomatik ya da >30 mm/s ve B semptomu var
Nodal alan sayısı	≥ 3	≥ 4	≥ 4
Mediastinal kitle	MMR> 0,33	MMR> 0,33	MTR> 0,35
Bulky hastalık		> 10 cm	
Ekstanodal Lezyon	Varlığı		

GHSg: Alman Hodgkin Çalışma Grubu (German Hodgkin Study Group), EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (European Organization for the Research and Treatment of Cancer), NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network), MMR: Mediastinal kitle oranı, MTR: Mediasten toraks oranı

İleri evre KHL, evre III ile IV olan hastaları içerir. İleri evre KHL’li hastalar, Uluslararası Prognostik Skor (IPS) ile değerlendirilmelidir.

Tablo 6: IPS (International Prognostic Score – Uluslararası Prognostik skor)

ULUSLARARASI PROGNOSTİK SKOR (IPS)
●Serum albümini <4 g/dL
●Hemoglobin <10,5 g/dL
●erkek cinsiyet
●Yaş> 45 yıl
●Evre IV hastalık
●Lökositoz (lökosit $\geq 15000/\text{mm}^3$)
●Lenfopeni (lökosit sayısının %8’inden az veya mutlak lenfosit sayısı
* 0-2 puan düşük risk * 3-4 puan orta risk * 5-7 puan yüksek risk
Her bir özelliğin bulunması 1 puan olup, toplam skor 0-7 arası olacaktır

2.9. Tedavi

Tedavideki gelişmeler sonucunda, Hodgkin lenfoma şifa sağlanabilen kanserler arasında yerini almıştır. Tedavinin amacı en yüksek kür oranını en düşük komplikasyon riski ile sağlamak olmalıdır. En sık kullanılan kemoterapi rejimleri ABVD ve özellikle kötü risk grubundaki hastalar için BEACOPP protokolleri olup, tek başına veya tutulu alan radyoterapi (TART) ile kombine uygulanmaktadır. Bu güncel tedavi yaklaşımları ile HL’de kür oranı %80’lerin üzerindedir (50).

2.9.1 Erken Evre’de Tedavi

HL'nin erken evre tedavisinde en önemli basamak risk faktörleri ile mücadele olmalıdır ve bu anlamda erken aşamada risk faktörlerinin tespiti önem arz etmektedir. Erken evre hastalarda küçük farklılıklar ile beraber farklı tedavi modaliteleri yer alabilmektedir. Tedavi verilirken ara kontrollerde yanıt değerlendirmesi için yapılan interim PET ölçümleri tedavi planının belirlenmesinde etkili olmaktadır (51)

2.9.1.1 Erken Evre İyi Risk Grubu

Erken evre iyi risk grubu hastalarda Kemoterapi ve radyoterapi (RT) kombinasyonları standart tedavilerdir. Bu hasta grubunda 2 kür adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) sonrası PET/BT değerlendirmesi ile Deauville skoru 1-4 ile uyumlu ise 20 Gy ile tutulu alan RT (TART) önerilmektedir. Deauville skoru 5 ile uyumlu ise biyopsi önerilir ve pozitif saptanırsa refrakter hastalık protokolü uygulanması önerilir. Ülkemiz koşullarında biyopsi yapma imkânı olmayan bu hasta grubunda 2 kür yüksek doz bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, onkovin, prokarbazin, prednizon (BEACOPP) ve 30 Gy TART uygulanabilir. İki kür ABVD sonrası Deauville skoru 1-2 olan genç hastalarda; meme, tiroid gibi sekonder malignite riski yüksek ise RT verilmeden toplam 4 kür ABVD bir diğer tedavi seçeneğidir (52)

2.9.1.2 Erken Evre Kötü Risk Grubu

Çok sayıda lenf nodu tutulumu, ektranodal hastalık veya bulky hastalık gibi olumsuz prognostik faktörleri olan hastalarda 4 kür kombinasyon kemoterapisi (daha yoğun rejimler kullanılır) ve radyasyon tedavisi tercih edilir. Yapılan çalışmalarda 4 kür BEACOPP veya 4 kür ABVD ya da 2 kür BEACOPP sonrasında 2 kür ABVD ve radyasyon tedavisi verilmesi arasında birbirine göre genel sağ kalımda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (53).

2.9.2 İleri Evrede tedavi

İleri evre HL hastalarında kombinasyon kemoterapi ana tedavidir. Radyasyon tedavisi konsolidasyon amaçlı seçilmiş hastalarda kullanılabilir. ABVD son yıllarda standart rejim olarak kabul edilmiştir(54).

Yüksek doz BEACOPP (Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, vinkristin, Procarbazine, Prednisone) BEACOPP varyantları birkaç randomize çalışmada ABVD ile karşılaştırıldığında avantajları gösterilmiş

ancak genel sağkalım üzerine üstünlüğü gösterilememiştir(55).Bu avantajlar özellikle IPS ve nüks riski yüksek olan hastalarda daha ön plandadır.Ancak BEACOPP, döndürebilir kemik iliği baskılanması ,ikincil maligniteler,kısırlık ve nadir görülen ölümcül sepsis vakları dahil olmak üzere daha fazla toksisite ile ilişkilidir. Toksisite özellikle yaşlı hastalarda şiddetlidir ve bu sebeple BEACOPP 60 yaş üstü hastalarda önerilmemektedir (56).

60 yaş altı ileri evre hastalarda 6 kür yüksek doz BEACOPP sonrası 2,5 cm'den büyük PET (+) kitlesi olan hastalarda RT ile konsolidasyon tedavisi önerilirken PET negatif olan hastalara RT önerilmemektedir. Diğer yandan 6-8 kür ABVD sonrası BT ile 1,5 cm'den büyük rezidüel kitlesi olan hastalarda RT uygulaması tercih edilen tedavi seçeneklerindenken, 1,5 cm'den büyük rezidüel kitlesi olup PET negatif hasta grubu hakkında RT tedavisi konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (57).

Tüm hastaların tedavileri (hastanın performansı iyi ve ek hastalıkları olmadığı durumlarda nötropeninin varlığı gözetilmeksizin, gerekirse enfeksiyon varlığında G-CSF kullanılarak) kemoterapi takvimi ertelenmeden uygulayan merkezler vardır (58).

2.9.3 Nodüler Lenfosit Predominant HL

Evre IA ve IIA hastalar 30-36 Gy RT ile tedavi edilebilir. Tek lenf düğümü tutulumu olup tamamen eksize edilmiş olan hastalarda tedavisiz gözlem tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (59). Herhangi risk faktörüne sahip olmayan evre IA hastalığı olanlar dışında diğer hastalar klasik HL gibi tedavi edilirler (60). Nodüler lenfosit predominant HL CD 20 ifade etmesi nedeniyle kanıt olmamakla birlikte Rituximab immunoterapisinin kemoterapi protokollerine eklenmesi denenmektedir (61).

2.9.4 Dirençli veya Tekrarlayan Hastalık

Dirençli veya tekrarlayıcı hastalığı olanlarda kurtarma tedavilerinin birbiri ile karşılaştırmalı çalışması bulunmaması nedeniyle altın standart bilinmemektedir. Dexamethasone, yüksek doz ARA-C, Cisplatin (DHAP), Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE), Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin (GDP) diğer kullanılan kurtarma rejimleridir (62).

Bu protokollerin kaç kür uygulanacağına dair bir kanıt bulunmamakla birlikte çoğunlukla 2 kür uygulama şekli kabul görmektedir. Bu hasta grubunun çoğunda yüksek doz kemoterapi (YDK) sonrası OKİT tercih edilen tedavi seçeneğidir (63).

İlk tedaviden 12 ay sonra lokalize, asemptomatik nüksü olan hastalar, genellikle yüksek doz kemoterapi ve OKİT ile birlikte veya bunlar olmadan radyasyon tedavisi ile birlikte geleneksel kurtarma kemoterapisi ile tedavi edilir. Bu grupta OKİT in değeri belirsizdir ve gereksiz toksik olabilir (64).

Aşağıda hasta alt grupları için yüksek doz kemoterapi ve OKİT tercih edilen tedavi olarak düşünülmelidir.

- Erken nüks (tedaviden sonra 12 aydan az) veya indüksiyon başarısızlığı.
- İlk nüks için geleneksel tedavi aldıktan sonra ikinci nüks.
- 12 aydan sonra sistemik nüks gelişmesi.

Tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri, OKİT öncesi verilen kurtarma protokolüne yanıttır. Hastanın OKİT öncesi remisyona girip girmemesi 5 yıllık GSK'yı etkileyen en önemli belirteçtir. OKİT öncesi dirençli hasta, kısmi yanıt, tam yanıt için 5 yıllık genel sağkalım yüzdeleri sırası ile %17, %59 ve %79 olarak saptanmıştır. Yüksek riskli hastalara tandem OKİT tedavisi fayda sağlayabilir (65).

OKİT sonrası dirençli olan veya tekrarlayan hastalığı olan hastalarda düşük yoğunluklu allojeneik KİT uygulanabilir (66). Allo-KİT öncesi hastalığı kontrol altına almak amacıyla veya çok sayıda hastalık tekrarı yaşamış dirençli hastalarda Brentuximab vedotin uygulamaları denenebilir (67). Nüks olasılığı yüksek hastalara OKİT sonrası Brentuximab vedotin ile konsolidasyon tedavisi uygulanması FDA onayı almıştır (68).

Nodüler lenfosit predominant HL lokalize nükslerinde tek başına Rituximab ile tedavi uygulanabilir. İleri evre nüks etmiş NLPHL hastalarında agresif kurtarma rejimlerine Rituximab eklenmesi denenebilir (69).

2.10. İzlem

Tedavinin tamamlanmasından sonra ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ardından yılda bir izlem gerçekleştirilir. Hastanın tedavi sonrası bulgularına dayalı olarak öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri ve gerekirse görüntüleme

yapılır (70). Hastaları her tedavi öncesi bleomisine bağlı gelişebilecek akciğer toksisitesi açısından değerlendirmek gereklidir (71). Hastaların remisyonda olduğu düşünüyor ise rutin olarak PET/BT gerekli değildir. Ancak nüks hastalık şüphesi var ise PET/BT ile değerlendirme yapmak gerekir. HL tedavisi sırasında özellikle boyun bölgesine RT alan hastaların tiroid fonksiyon testi, göğüs bölgesine RT almış hastalarda meme kanseri açısından yıllık takip önerilir (72). Kalp ve akciğer fonksiyonları uzun dönem komplikasyonlar açısından rutin olarak izlemlerde değerlendirilmelidir. Kanser tarama programları ikincil malignite riski sebebiyle düzenli olarak yapılmalıdır (73).

2.11. Sarkopeni

Sarkopeni, Yunanca'dan gelen "sarcos" (et) ve "penia" (kayıp) sözcüklerinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur. Sarkopeni kas kütlesi, fonksiyonu ve kuvvetinde ilerleyici, yaygın kaybın olmasıdır. Sarkopeni terimi ilk olarak 1989'da Irwin H. Rosenberg tarafından kullanılmıştır. Rosberg, sarkopeniyi yaşlanmayla ilişkili olarak kas kütlesindeki azalma şeklinde tanımlamıştır (74). Başlangıçta araştırmacılar kas kuvveti, kas kütlesi, fiziksel fonksiyonunun birleşimi yerine bunlara ayrı ayrı yönelmişlerdir. Ancak son yıllarda uluslararası alanda sarkopeni tanımını standardize etmek için çalışmalar olmuştur. Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu olarak bilinen EWGSOP, 2010 yılında sarkopeniyi fiziksel engellilik, kötü yaşam kalitesi, ölüm gibi risklerle ilişkili, iskelet kası kütlesi ve fonksiyonunda ilerleyici ve yaygın kaybıyla giden karakterize bir sendrom olarak tanımlamıştır. Sarkopeni tanısı için kas kütlesinin, kas kuvvetinin ve fiziksel performansının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

EWGSOP2, 2018 yılındaki tanımında sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas gücünü kullanır; Kas gücü şu anda kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsüdür (Tablo 7). Spesifik olarak, düşük kas gücü tespit edildiğinde sarkopeni olasıdır. Bir sarkopeni teşhisi, düşük kas miktarı veya kalitesinin varlığı ile doğrulanır. Düşük kas gücü, düşük kas miktarı/kalitesi ve düşük fiziksel performans saptandığında ciddi sarkopeni olarak tanımlanır (75).

Tablo 7: EWGSOP 2; sarkopeninin operasyonel tanımı

• Muhtemel sarkopeni, kriter-1 ile tanımlanır. • Tanı, kriter -2'nin belgelenmesiyle doğrulanır. • Kriterlerin hepsi karşılanırsa, sarkopeni ciddi olarak kabul edilir.
KRİTERLER 1. Düşük kas gücü 2. Düşük kas miktarı veya kalitesi 3. Düşük fiziksel performans

2.11.1 Sarkopeni Tipleri

Birincil Sarkopeni; yaşa bağlı olan sarkopenidir. Yaşlanma dışında başka spesifik bir neden yok.

İkincil Sarkopeni; inaktiviteye bağlı olan sarkopenidir. Yatak istirahati, hareketsiz yaşam tarzından kaynaklanabilir.

Hastalıkla İlişkili Sarkopeni; ilerlemiş organ yetmezliği (kalp, karaciğer, akciğer, beyin, böbrek) enflamatuar hastalık, malignite veya endokrin hastalıklar ilişkilidir.

Beslenme ile İlişkili Sarkopeni; malabsorbsiyon, gastrointestinal bozukluklar veya anoreksiye neden olan ilaçların kullanımında olduğu gibi, yetersiz diyet, enerji ve /veya protein alımından kaynaklanmaktadır.

EWGSOP2 yeni olarak olarak akut ve kronik sarkopeniyi tanımlamıştır. 6 aydan kısa süren sarkopeni akut, 6 ay ve uzun sürüyorsa kronik sarkopeni olarak adlandırılır. Akut sarkopeni genellikle akut bir hastalık veya yaralanma ile ilişkiliyken, kronik sarkopeni ise kronik ve progresif durumlarla ilişkili olduğu düşünülmekte ve mortalite riskini artırmaktadır (76).

2.12. Pet/Ct

Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (F-18 FDG PET/BT) yüksek duyarlılık sebebiyle birçok malignite için lezyonun ayırıcı tanısı, evrelemesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, giderek artan kullanım alanına sahiptir. Yüksek glikoz metabolizmaları nedeniyle, FDG malign hücrelerde biriken şeker eşdeğeri bir bileşiktir. Malign hücrelerde, glikoz metabolizması artar ve buna bağlı olarak FDG tutulumu da zemin aktiviteye oranla artmaktadır (77). 18F-FDG birikimi sadece malign hücrelerde olmayıp beyin, karaciğer, gastrointestinal sistem, böbrekler, üreterler, mesane, laringeal kaslar gibi vücudun diğer alanlarında fizyolojik olarak birikebilir. Bu nedenle hasta PET/CT çekimi öncesinde uygun bir şekilde hazırlanmalıdır. Miyokard, iskelet kası, böbrekler, mesane, kahverengi yağ dokusu gibi normal dokularda radyofarmasötik tutulumunu azaltmak ve hedef dokuda görüntüleme için uygun tutulumu sağlamak temel prensiptir (78).

Pet bt nin görsel değerlendirilmesi ile birlikte semikantitatif yöntemle değerlendirilmesi lezyonun karakteri hakkında bilgi sahibi olunmasını mümkün kılmaktadır. Pet bt de görsel olarak çevre doku ya göre artmış aktivite tutulum odakları değerlendirilir. Semi-kantitatif değerlendirme yöntemi olarak en sık “standardized uptake value” (SUV) kullanılmaktadır. SUV, tüm vücutta homojen dağılım gösterdiği varsayılarak, vücudun belirli bir alanındaki radyobileşiğin konsantrasyonu ile tüm vücuttaki konsantrasyonunun oranıdır. SUV, “volume of interest” (VOİ) çizilerek belirlenen hacim içerisinde radyobileşiğin konsantrasyonunun, enjekte edilen radyoaktivitenin kilogram başına düşen miktarına bölünmesi ile hesaplanır. SUV değeri rölatif bir değer olup oranı ifade ettiğinden bir birimi de yoktur. Radyoaktif madde tüm vücuda eşit dağılsaydı SUV değeri her alanda 1 olarak hesaplanırdı. Bir dokunun SUV değeri, belirlenen “region of interest” (ROİ) ‘in minimum, maksimum veya ortalama değeri olarak ele alınabilir (79). SUV değerleri içerisinde rutin klinik pratikte en çok kullanılan SUV_{max}, tümör metabolik aktivitesinin en yüksek değerini temsil eder. Literatürlerde SUV>2.5 olması durumunda lezyonun hipermetabolik olduğunun düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir. Bu hipermetabolik odaklar her zaman tümoral bir lezyon olduğu

anlamına gelmez. Genellikle, kan havuzundan (KH) daha yüksek tutulum gösteren lezyonlar maligniteyi düşündürmektedir. Tümör metabolizmasının semikantitatif hesaplanması; KH, mediasten, karaciğer (KC) ve serebellum gibi referans bölgelerdeki F18-FDG tutulumunun lezyon tutulumuna oranı esasına dayanır. SUVmax, tümör metabolik aktivitesinin en yüksek değerini temsil ederken, metabolik tümör volumü (MTV) ile total lezyon glikoliz (TLG) tüm tümör volumündeki metabolik aktiviteyi temsil etmektedir (80).



III- GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi: Bu çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli kemoterapi almış tedavi öncesi ve sonrası PET/CT görüntülemesi yapılmış olan Hodgkin Lenfoma tanısı olan hastalar dahil edildi. Gebe ve laktasyon döneminde olan, tedavi öncesi ve sonrası PET/CT çekilmemiş olan, kemoterapi tedavisini tamamlayamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma Tasarımı: Hastanemiz hasta kayıt sisteminden Ocak 2015- Ocak 2022 arası Hematoloji servisinde yatan hastalar ve Hematoloji poliklinğine başvuran 48 hasta geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların başvuru sebepleri, anamnez, laboratuvar, görüntüleme, klinik takip, PET/CT görüntüleri hastane probel – HSYS sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. PET/CT raporlarında rutin olarak belirtilmeyen sarkopeni derecesi için PET/CT görüntüleri geriye dönük olarak değerlendirildi. L3 vertebra seviyesinden psoas kasta ve uyluk bölgesinde quadriceps femoris medial vastus kası üzerinden ilgi alanları çizildi. (R.O.I) Standart uptake değeri metabolik volüm (MTV) ve total lezyon glikozu (TLG), SUV (max) ve CT yoğunluğu HU (Hounsfield birimi) ölçümleri sağ ve solda yapılarak aritmetik ortalaması hesaplandı. Tedavi öncesi yapılan ölçümler PET1' e göre; MV1, TLG1, SUV_{max} 1, HU1 ve PET2 ' de yapılan tedavi sonrası ölçümler ise MV2, TLG2, SUV_{max} 2, HU2 olarak not edildi. Tedavi öncesi ve sonrası görüntülerden elde edilen bu sonuçların sarkopeni değerlendirilmesine etkisi ile sağkalım ve hastalık remisyon durumu araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme: Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayanlar ortanca ve minimum ve maksimum değerleri ile verildi. İstatistiksel değerlendirmede kategorik verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında Person ki kare testi ve Sperman Rank korelasyon katsayısı kullanıldı. Sayısal verilere sahip iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için Student T testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağ

kalım analizi değerlendirmede Kaplan Meier analizi yapıldı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı: Çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan onay alındı (29.04.2021) tarih ve 0221 karar numaralı) ve çalışmaya katılan tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır.



IV-BULGULAR

HL tanısı alan 48 hastanın ortalanca yaşı 37 olup (18-78), 28'i (%58.3) erkek, 20'si (%41.7) kadındı. HL tanı tipleri incelendiğinde; 26 hasta mikso sellüler (%54.2), 18 hasta nodüler sklerozan (%37.5), 3 hasta lenfositlen zengin (%6.3) ve 1 hasta lenfositlen fakirdi (%2). Ann-Arbor evreleri açısından değerlendirildiğinde, 1 hasta evre IA (%2), 10 hasta evre IIA (%20.8), 2 hasta IIB (%4.2), 7 hasta IIIA (%14.6), 2 hasta IIIB (%4.2), 9 hasta IVA (%18.8) ve 17 hasta IVB (%35.4) olduğu görüldü. 9 hastanın bulky hastalık (%18.8) mevcuttu. 15 hastanın dalak tutulumu olup 2'si evre 3B, 13'ü evre IVB idi. 5 hastada Karaciğer tutulumu vardı. 26 hastanın (%54.2) kemik iliği tutulumu PET ile ya da biyopsi ile saptanmıştı. 21 hastada B semptomu (%43.8) mevcuttu. Ekstranodal tutulum bakımından 8 hastada akciğer, 3 hastada kemik tutulumu, 1 hastada kas tutulumu vardı.

13 hasta evre I-II erken evre olup, 35 hasta ise evre III-IV olup ileri evre hastalığa sahipti. Erken evre hastaların; 6' sının (%46) iyi prognoza, 7' sinin (%54) ise kötü prognoza sahip olduğu görüldü. İleri evre hastalarda prognostik skorlama incelendiğinde; 10 hastada 0-1 risk faktörü (%28.6), 21 hastada 2-4 risk faktörü (%60) ve 4 hastada >5 risk faktörüne (%11.4) sahip olduğu gözlemlendi. Hastaların %71'i boyun bölgesindeki (n=34) lenf nodu eksizyonu ile, %17'si mediastinal alandan (n=8) çıkarılan lenf nodu ile ve %12' si ise (n=6) abdominal lenf nodu eksizyonu sonrası tanı almıştı. Hastaların almış olduğu tedaviler değerlendirildiğinde erken evre olan 4 hastanın 4 kür ABVD +RT, 9 hastanın ise, 6 kür ABVD aldığı bulundu. İleri evre olan 35 hastamızın, 2' sinde Bleomisin yerine endikasyon dışı onam alınarak Brentuksimab ile ABrVD olarak tedavi verildiği (Astım olması nedeni ile), diğerlerinin de ABVD protokolü olarak 6-8 kür tedavi aldığı izlendi. 8 kür alanlarda son 2 kürün bleomisinle devam edildiği görüldü. Tedavi yan etkileri incelendiğinde, 5 hastada bleomisin ilişkili AC toksitesi, 5 hastada flebit, 1 hastada DVT, 4 hastada nöropati ve 3 hastada alerjik reaksiyon (dakarbazin ilişkili) yaşanmıştı.

Hastalarımızın ara değerlendirmede tedavi yanıtları değerlendirildiğinde; 12 hastanın (%25) Parsiyel yanıt (PR), 32 hastanın (%67) komplet yanıt (CR), 4 hastanın (%8) Refrakter Hastalığa sahip olduğu bulundu.

Son tedavi yanıtlarına bakıldığında, 1 hasta PR (%2), 5 hasta Refrakter (%10) ve 42 hastanın CR (% 88) olarak takipte olduğu saptandı. 6 hasta ise takipte nüks oldu.

Hastaların 11' inde (%23) kurtarma tedavisi (3 DHAP, 2 ESHAP, 6 ICE) ardından yüksek doz kemoterapi destekli periferik otolog kök hücre nakli yapılmıştı. 1 hastamız ise kurtarma tedavi sonrası otolog nakil için performansı uygun olmadığından brentuksimab tedavisi ile PR ile takibi devam etmekteydi. 1 hasta ise kurtarma tedavi sonrası otolog nakil kabul etmediği için takip dışı olduğu görüldü.

Hastalarımızın laboratuvar verileri ile karakteristik özellikleri tablo 8' de sunulmuştur.

Çalışmamızdaki hastaların 44 tanesi (%91.7) sağ olup, 4 tanesi (%8.3) kaybedilmişti. Hastaların ortanca toplam sağkalım süresi 43 aydı (6-88 ay). Öngörülen ortanca sağkalım süresi 81 ay olarak saptandı (74-88 ay). 5 yıllık sağkalım %86. Sağkalım eğrisi şekil 1' de verildi.

Hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi 38 aydı (4-88 ay). Öngörülen ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 81 ay olarak saptandı (73-88 ay). 5 yıllık PFS %88 olup sağkalım eğrisi şekil 2' de verildi.

Ann-Arbor evre I-II olan hastaların ortanca sağkalım süresi 45 ay (13-84 ay) ve Evre III-IV olan hastaların ortanca sağkalımı 41 aydı (6-88 ay). Hastalarda Ann-Arbor evresine göre ortanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmadı ($p=0.22$) (Şekil 3).

İleri evre HL hastalarının prognostik skorlarına göre toplam sağkalım durumları değerlendirildiğinde kötü prognostik skoru olan hastaların sağkalımı düşük skoru olanlara göre istatistiksel olarak daha kısa bulundu ($p=0.021$) (Şekil 4). Kemik iliği tutulumu açısından OS istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.16$). B semptom varlığı da OS de fark yaratmadı ($p=0.42$). Bulky hastalığa sahip hastalarda OS 47ay, olmayanlarda 86 ay olup istatistiksel olarak belirgin anlamlı bir şekilde bulky hastalığa sahip grupta sağkalım daha kısaydı ($p=0.001$) (Şekil 5).

Cinsiyete göre sağkalım durumu değerlendirildi. İstatistiksel açıdan anlam saptanmadı (E;78 ay, K;71 ay, $p= 0.39$) Yaşa göre sağkalım durumu incelendiğinde sağkalım ile yaş arası istatistiksel anlam gözlenmedi ($p=0.12$).

41 hastanın ECOG performansı 0,1 ve 2 olup toplam sağkalım süresi 83 ay,

ECOG performansı 3-4 olan 7 hastanın ise sağkalım süresi 48 aydı ($p=0.035$). Ecog performansı 3-4 olan grup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa sağkalıma sahipti (Şekil 6).

BMI <18.5 ($n=6$), $18.5-24.9$ ($n=18$), $25-29.9$ ($n=15$) ve >30 ($n=9$) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. BMI 'e göre sağkalım durumuna bakıldığında OS' de istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.30$).

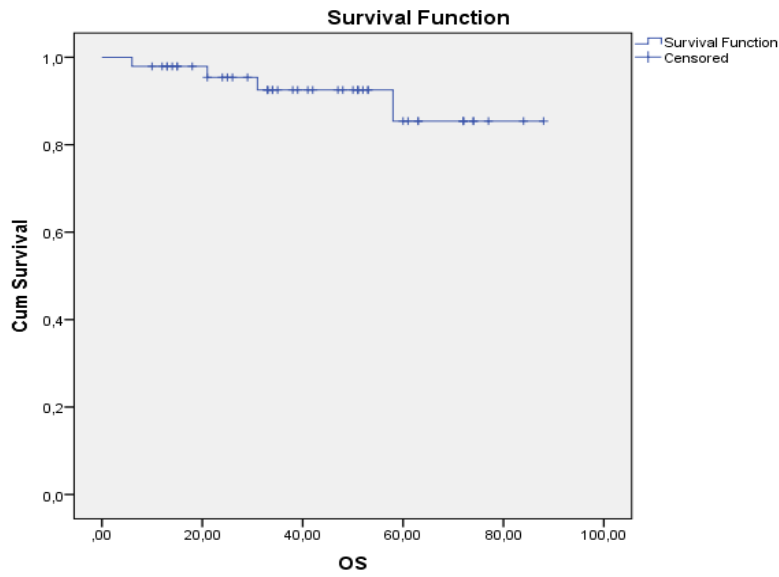
Cinsiyet, yaş, BMI ve ECOG performansı ile sağkalım durumu için yapılan multivariyet analizde istatistiksel anlam sadece ECOG performansında mevcuttu ($p=0.13$, $p=0.4$, $p=0.69$, $p=0.05$) (Tablo 9).

Tanı tiplerine göre sağkalım incelendiğinde de lenfositten fakir ve miksellüler tipte sağkalım daha kısaydı ($p=0.0001$) (Şekil7).

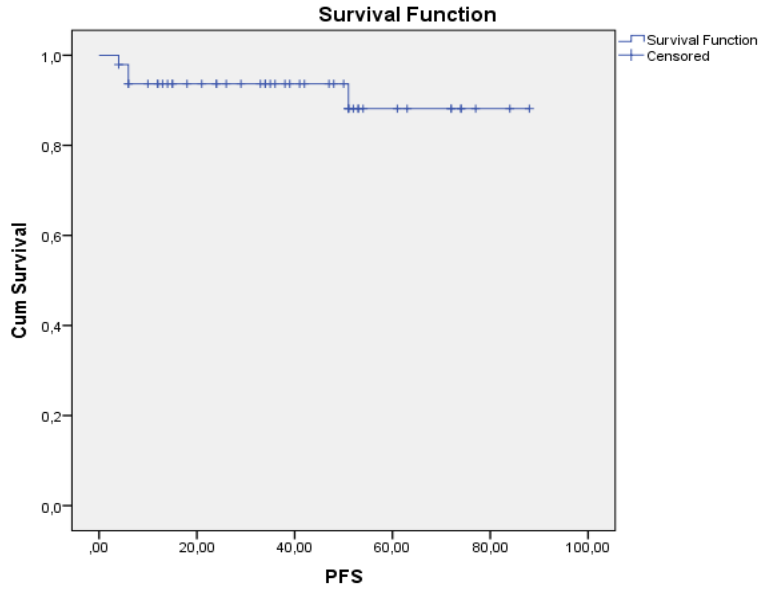
Tablo 8: Hastaların Özellikleri

Özellikler	HastaN: 48(%)
Ortanca Yaş	37 $\pm$ 16 (18-78)
Cinsiyet Erkek/Kadın	28 (58.3) / 20 (41.7)
Hb (g/dl)	12 $\pm$ 2
WBC (mm^3)	10 $\pm$ 4
ANC (mm^3)	7.3 $\pm$ 4
ALC (mm^3)	1.6 $\pm$ 0.8
Platelet ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	355,00 $\pm$ 13.700
Median LDH (U/L)	192 $\pm$ 51
Sedimentation rate (mm/h)	40 $\pm$ 37
Serum albumin (g/dL)	4 $\pm$ 0,8
Serum CRP	35 $\pm$ 60

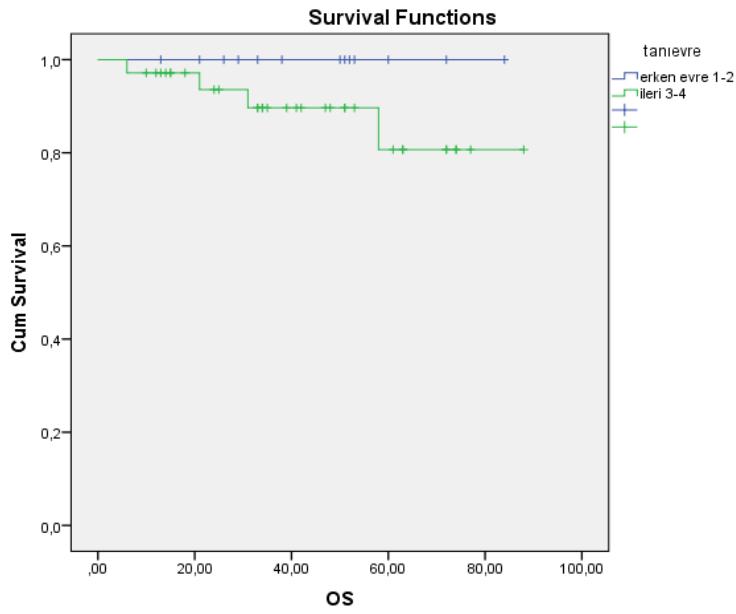
AST/ALT (U/L)	22±32 / 27±46
Tanı Tipi	
Miks Sellüler	26 (54.5)
Nodüler Sklerozan	18 (37.5)
Lenfositlen Zengin	3 (6)
Lenfositlen Fakir	1 (2)
Hastalık Evresi	
Erken Evre	13 (27)
İleri Evre	35 (73)
Otolog nakil	11 (23)
Ölüm	4 (8.3)



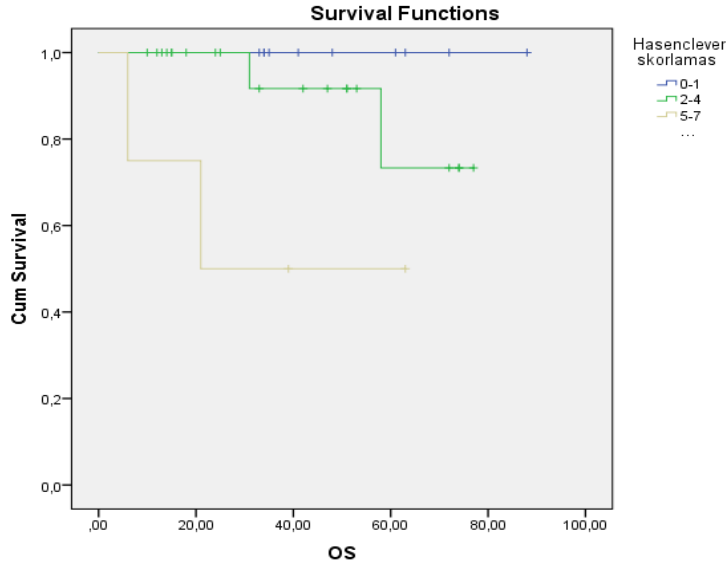
Şekil 1: Toplam Sağkalım (OS) Durumu



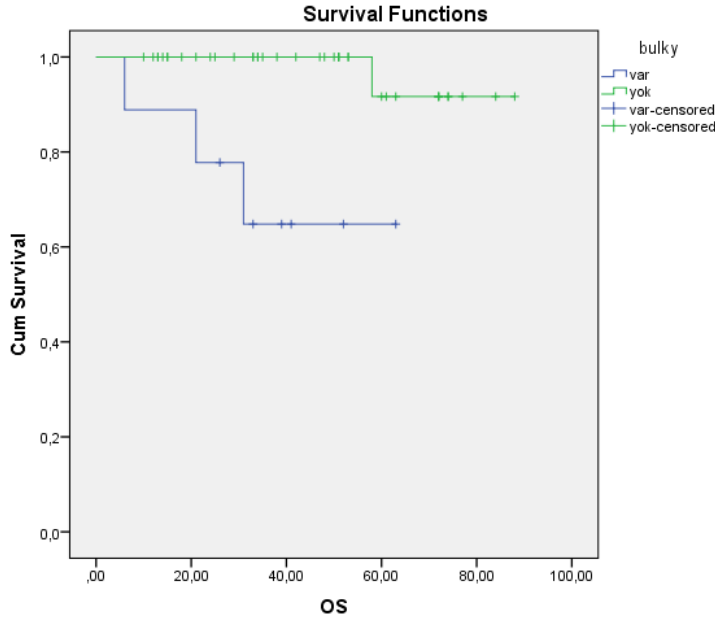
Şekil 2: Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Durumu



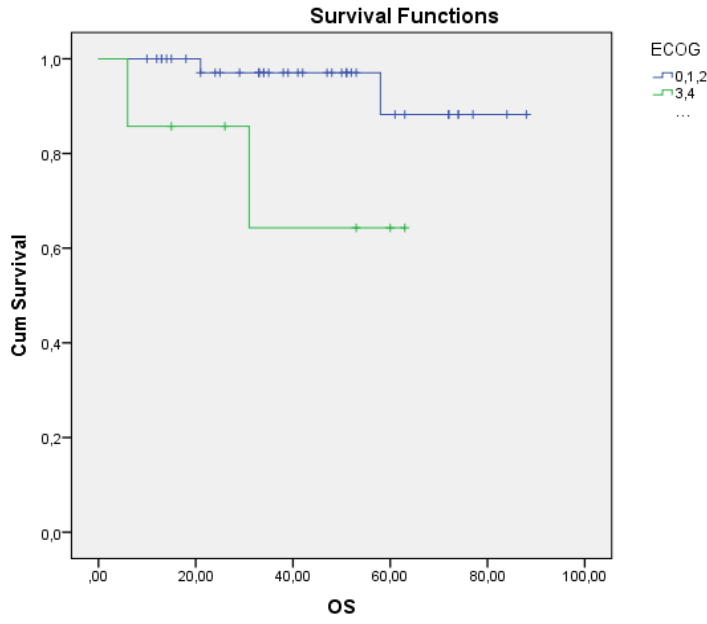
Şekil 3: Ann-Arbor evresine göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu



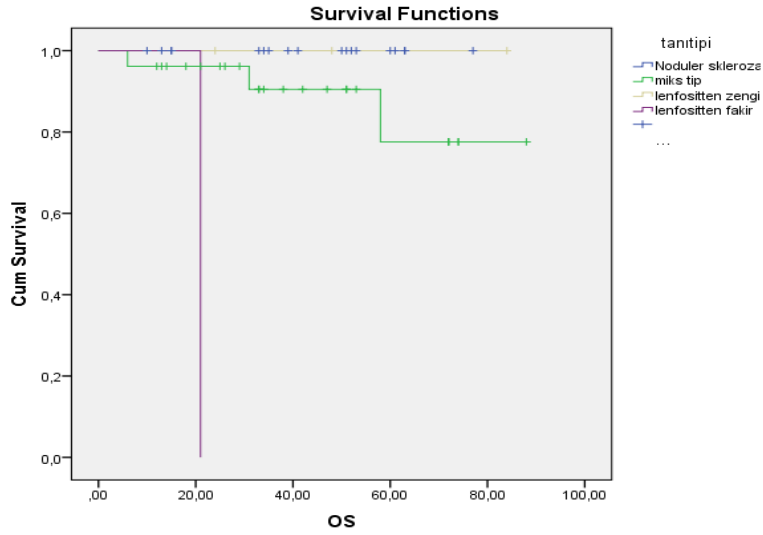
Şekil 4: İleri evre hastalarda prognostik skora göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu



Şekil 5: Bulky hastalık durumuna göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu



Şekil 6: ECOG performans durumuna göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu



Şekil 7: Tanı tipine göre Toplam Sağkalım (OS) Durumu

48 hastamızın PET1’de L3 vertebra seviyesinden psoas kasta ölçülen ortalama MV1 değeri 3.60 (SD 1.06) ve PET2’ deki ortalama MV2 değeri 3.60 (SD 1.08) olup tedavi ile farklılık izlenmemiştir (p=0.98). L3 vertebra seviyesinden

psoas kasdan tedavi öncesi ölçülen TLG1 2.66 (SD 1.51) ve TLG2 3.02 (SD 1.33) olup benzerdi ($p=0.16$). SUV_{max1} ; 1.51 (SD 0.5) ve SUV_{max2} ; 1.35 (SD 0.3) olup tedavi ile azalmıştı ($p=0.05$). Tedavi öncesi psoas kasdan ölçülen HU1, 46.4 (SD 10) ve HU2 45.2 (SD 9.4) olarak ölçüldü, tedavi öncesi ve sonrası değerler benzerdi ($p=0.12$).

PET1’de uyluk bölgesinde quadriceps femoris medial vastus kası üzerinden ölçülen ortalama MV1 değeri 4.27 (SD 1.48) ve PET2’ deki ortalama MV2 değeri 4.60 (SD 1.26) olup tedavi ile arttığı görülmüştü. Ancak bu istatistiksel olarak anlam taşımıyordu ($p= 0.21$). Bu bölgeden ölçülen TLG1 3.17 (SD 1.39) ve TLG2 3.83 (SD 1.43) olup tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış izlendi ($p=0.01$). SUV_{max1} ; 1.55 (SD 0.6) ve SUV_{max2} ; 1.44 (0.3) benzerdi ($p=0.31$). Tedavi öncesi femoral kasdan ölçülen HU1 51 (SD 8) ve HU2 49 (SD 8) du ($p=0.015$). İstatistiksel olarak anlamlı şekilde tedavi sonrası düşmüş bulundu.

Hastalar 40 yaş altı ve üstü iki gruba ayrıldı. PET1 ve PET2 deki MV, TLG, SUV_{max} ve HU değerleri karşılaştırıldı.

≤ 40 yaş 32 hastanın PET1 psoas kasdan ölçülen MV1 değeri 3.55 (SD 0,98) ve PET2’ deki ortalama MV2 değeri 3.62 (SD 1.1) olup benzerdi ($p=0.74$). Bu bölgede ölçülen TLG1 2.59 (SD 1.7) ve TLG2 2.97 (SD 1.3) olup ($p=0.29$), SUV_{max1} ; 1.3 (SD 0.5) ve SUV_{max2} ; 1.5 (0.3) benzerdi ($p=0.13$). Ayrıca HU1 51 (SD 5) ve HU2 48 (SD 6) olup tedavi ile azalmıştı ($p=0.026$). Femoris kasından yapılan ölçümler ise; MV1 değeri 4.18 (SD 1.5) ve PET2’ deki ortalama MV2 değeri 4.74 (SD 1) olup tedavi ile arttığı ancak anlamsız olduğu görülmüştü ($p=0.12$). Bu bölgede ölçülen TLG1 3.11 (SD 1.4) ve TLG2 3.99 (SD 1.3) olup, tedavi ile istatistiksel anlamlı olarak artmıştı ($p=0.017$), SUV_{max1} ; 1.4 (SD 0.8) ve SUV_{max2} ; 1.5 (0.3) benzerdi ($p=0.53$). Ayrıca HU1, 53.2 (SD 5) ve HU2 52.5 (SD 5) olarak benzer bulundu. ($p=0.17$).

>40 yaş olan 16 hastada PET1 psoas kasdan ölçülen MV1 değeri 3.71 (SD 1.25) ve PET2’ deki ortalama MV2 değeri 3.57 (SD 1.02) olup tedavi ile azaldığı ancak anlamsız olduğu görülmüştü ($p=0.64$). Bu bölgede ölçülen TLG1 2.81 (SD 1) ve TLG2 3.12 (SD 1.3) olup ($p=0.29$), SUV_{max1} ; 1.44 (SD 0.3) ve SUV_{max2} ; 1.57 (0.3) benzerdi ($p=0.19$). Ayrıca HU1, 37.5 (SD 10) ve HU2 37.8 (SD 10) bulundu ($p=0.81$). Femoris kasından yapılan ölçümler ise; MV1 değeri 4.45 (SD 1.14) ve

PET2' deki ortalama MV2 değeri 4.31 (SD 1.6) olduğu görülmüştü ($p=0.67$). Bu bölgede ölçülen TLG1 3.27 (SD 1.19) ve TLG2 3.55 (SD 1.5) olup ($p=0.33$), SUV_{max1} ; 1.4 (SD 0.2) ve SUV_{max2} ; 1.6 (0.3) benzerdi ($p=0.16$). Ayrıca HU1, 46.2 (SD 10) ve HU2 42.6 (SD 9) du ($p=0.04$), tedavi sonrası azalmıştı.

Cinsiyet açısından ölçümler arasında fark değerlendirildi. PET1 de L3 psoas kas kitlesinden ölçülen MV1 erkekde 3.85 (SD 1), ve kadınlarda 3.20 (SD 0.98), olup erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kas kitlesi daha fazlaydı ($p=0.05$). Tedavi sonrasında ise erkeklerde MV2 3.90 (SD 1) ve kadınlarda MV2 3.19 (SD 1.1) saptandı ($p=0.03$). Bu bölgede hesaplanan TLG1 erkekde 2.85 (SD1.7), kadında ise 2.39 (SD 0.99) olup benzerdi ($p= 0.55$). Diğer paremetereler arasında fark yokdu. Ayrıca femorisden yapılan ölçümlerde de cinsiyetten kaynaklı bir fark TLG2 (erkekde 3.4 (SD1.5), kadında ise 4.3 (SD 1)) ve HU1(erkekde 52 (SD9), kadında ise 49 (SD 6)) ölçümlerinde istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p=0.01$, $p=0.025$).

Erkek cinsiyette, femoris ölçümlerinde tedavi öncesi HU 52.2 ve tedavi sonrası 49 olup istatistiksel olarak belirgin azalmıştır($p=0.024$). Kadın cinsiyette ise, L3 psoas kas ve femoris kası ölçümlerinde TLG1ve TLG2 ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış vardı($p=0.05$, $p=0.001$).

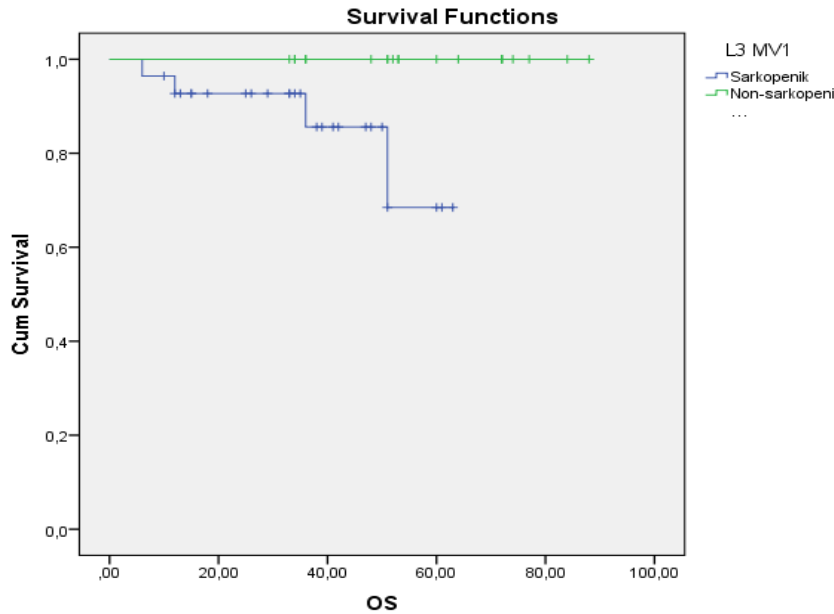
BMI' e göre PET1 ve PET2 ölçümleri değerlendirildiğinde TLG ve SUV_{max} ölçümlerinde istatistiksel anlamlılık saptandı. Hem L3 psoas kas hem de femoris kas kitlesinden ölçülen değerlere göre tedavi sonrası TLG2' lerde istatistiksel anlamlı olarak artış ($p=0.04$, $p=0.05$), SUV_{max2} ' de azalma ($p=0.0001$, $p=0.2$) vardı. Ayrıca BMI normal olan grupta, L3 psoas alanından yapılan ölçümlerde tedavi öncesi MV1 3.48 ve tedavi sonrası 3.66 olup ($p=0.45$), TLG1 2.21 ve TLG2 2.9 ($p=0.002$) olup tedavi sonrasında anlamlı şekilde artmıştı. Femur kas alanında ise, MV1 4.1 ve MV2 4.41 ($p=0.42$), TLG1 2.68 ve TLG2 3.48 olup artmıştı ($p=0.03$). $BMI<18.5$ grupta tedavi öncesi ve sonrası değerler benzerdi. $BMI>30$ olanlarda da sadece L3 psoas alanından hesaplanan HU1 43.9, HU2 ise 40.1 olup tedavi sonrası azalmıştı ($p=0.004$). L3 psoasda MV1 3.52 ve MV2 3.44, femoral kasda MV1 4.64 ve MV2 4.43 olup her ikisinde de tedavi ile kas kitlesi azalmakla beraber ıstatistiksel anlam yoktu ($p=0.76$, $p=0.78$).

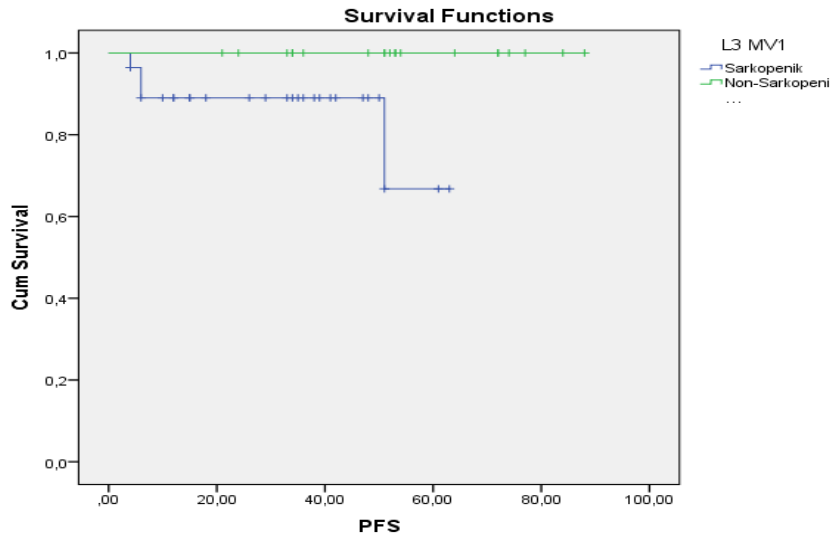
Hodgkin Lenfoma tedavisinin Kas kitlesi ve metabolizmasına etkisi Tablo 10’ da sunuldu.

Tablo 9: Yaş, Cinsiyet, BMI ve ECOG Performans’a göre Sağkalım

Özellikler	Hasta N: 48 (%)	OS (Ay)	P değeri
Yaş			0.70
≤40 yaş	32(%67)	79±4 (71-88)	
>40 yaş	16(%33)	70±4(63-77)	
Cinsiyet			0.39
Erkek	28(%58.3)	78±5(67-88)	
Kadın	20(%41.7)	71±2(66-76)	
BMI			0.32
<25	23(%48)	66±4(58-74)	
≥25	25(%52)	84±3(34-53)	
ECOG			0.035
0-2	41(%85.4)	83 ±3(77-89)	
3-4	7(%14.6)	48±8(30-65)	

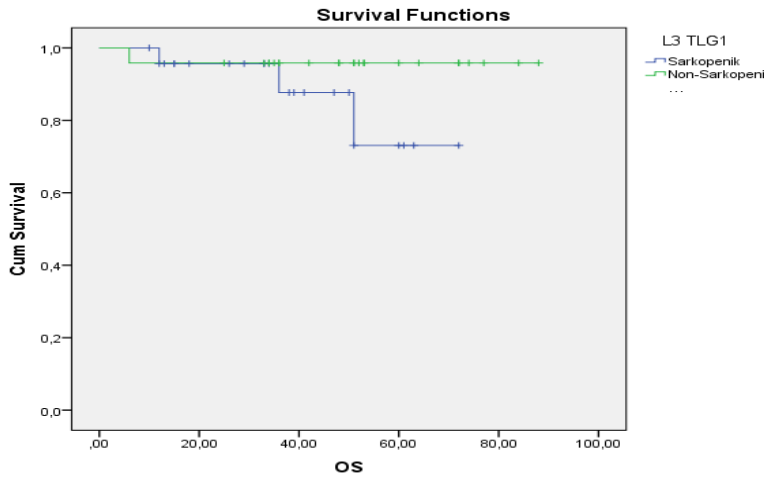
Hastalarımızın PET1 ölçümlerinde L3 Psoas alanından ölçülen MV1 değerine göre ROC curve analiz yapılarak $MV1 \leq 3.63$ ve >3.63 (AUC 0.67, sensitivite % 52, spesifite %50) cut-off değeri belirlendi. Psoas kas metabolik volumüne göre düşük (sarkopenik grup) ve yüksek (non-sarkopenik grup) olmak üzere iki gruba ayrıldı. $MV1 \leq 3.63$ olan 28 hastadan 4 'ünün öldüğü, $MV1$ yüksek olan 20 hastada ise olay yaşanmadığı görüldü. Sağkalım durumları değerlendirildiğinde düşük $MV1$ olan grupta ortalama sağkalım süresi ortalama 34 (6-63 ay) ve $MV1$ yüksek olan grupta ise ortalama sağkalım 57 ay (33-88) ay bulundu. Tedavi öncesi görülen PET-BT de L3 psoas kastan elde edilen MV ölçümüne göre belirlenmiş düşük olanlarda sağkalım daha kısa olup belirgin istatistiksel anlam mevcuttu ($p=0.025$). Ayrıca sarkopenik grubun PFS' si 30 ay (4-63 ay) ve non-sarkopenik grubun ise 53 ay (6-88 ay) olup istatistiksel olarak anlamlı şekilde sarkopenik grupta PFS daha kısa saptandı. ($p=0.031$)(Şekil8).

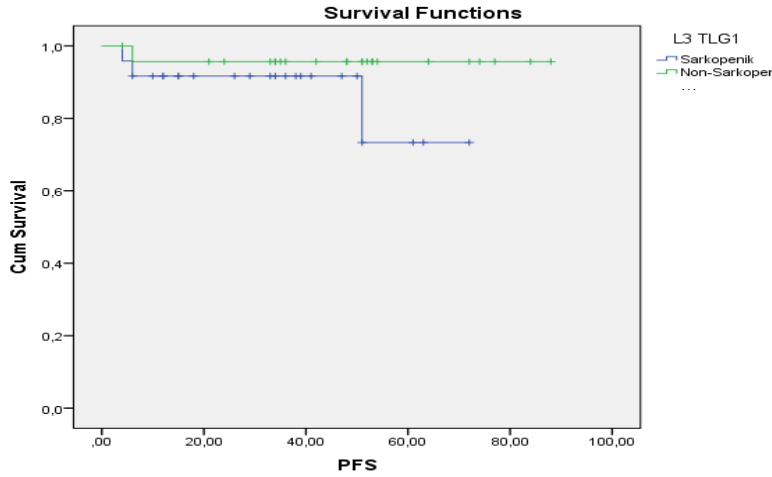




Şekil 8: L3 Psoas kas Metabolik Volume göre sarkopenik olan ve olmayanda Toplam Sağkalım ve PFS

Ayrıca TLG1 için de ROC curve analiz ile bir cut-off değeri belirlendi. $TLG1 \leq 2.46$ ve >2.46 (AUC 0.60, sensitivite % 56, spesifite %40). Düşük TLG1' e sahip 24 hastanın 3'ü ve Yüksek TLG1' e sahip 24 hastanın 1' i ölmüştü. Düşük ve yüksek TLG1 gruplarının sağkalım durumları incelendi. Tedavi öncesi görülen PET-BT de L3 psoas kastan elde edilen TLG ölçümüne göre belirlenmiş düşük ve yüksek TLG' ye göre sağkalım süreleri arasında fark olmakla beraber istatistiksel anlamı yoktu. (Düşük TLG1 grubu OS: 63 ay, Yüksek TLG1 grubu, OS:84 ay $p=0.18$) Yine PFS açısından da fark yoktu (62 x 84 ay, $p=0.22$) (Şekil 9).



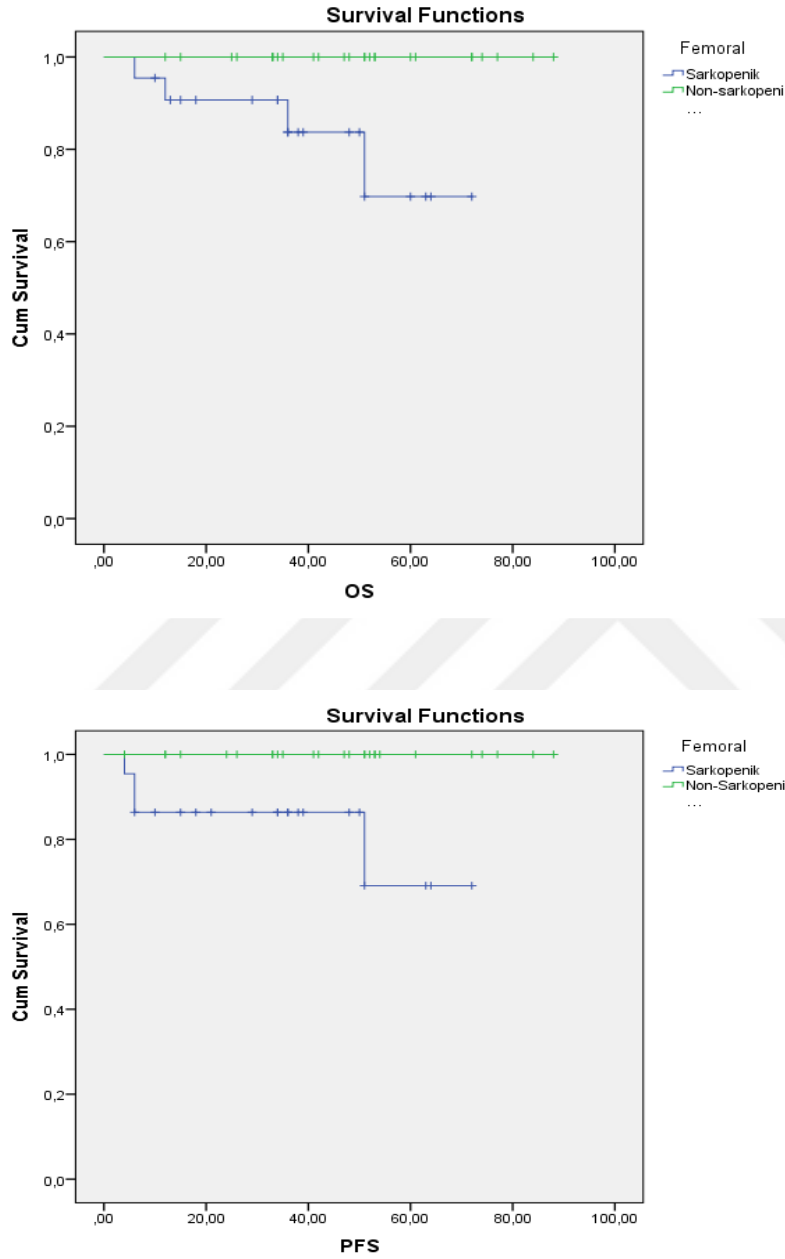


Şekil 9: L3 Psoas kas TLG'a göre sarkopenik olan ve olmayanda Sağkalım durumları

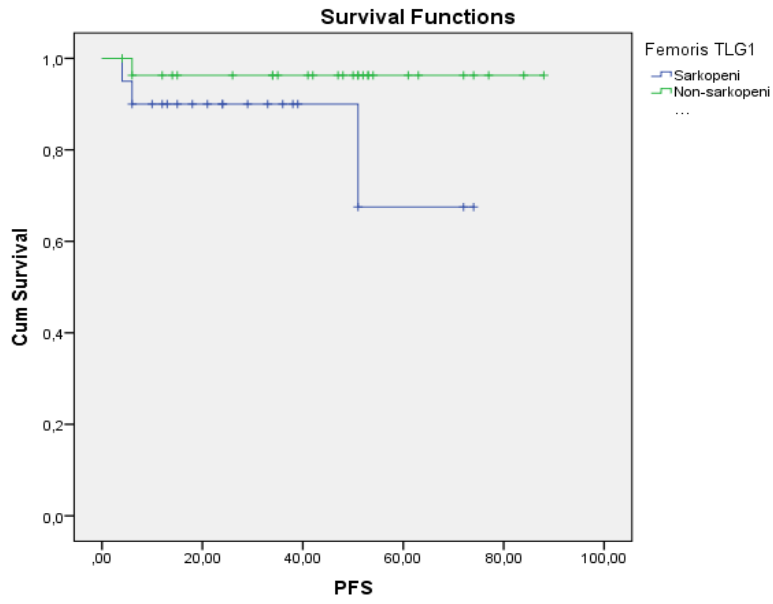
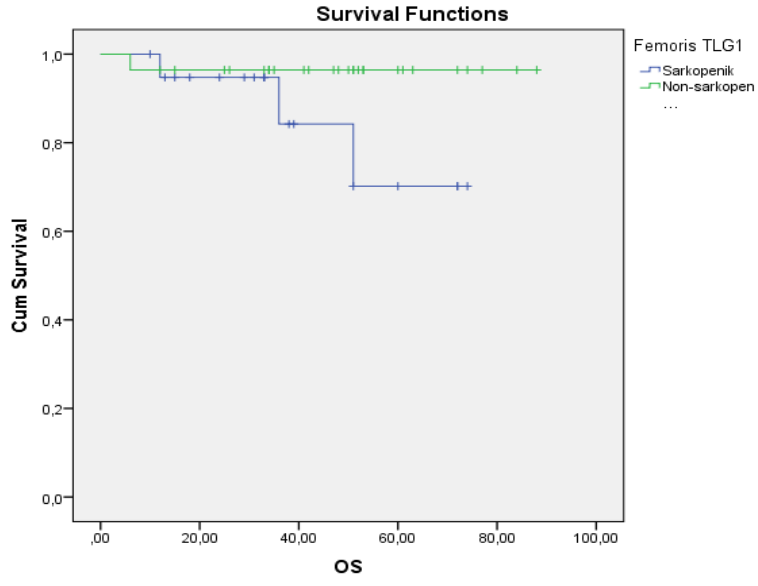
Femoris kasından yapılan MV1 için ROC curve analiz yapılarak $MV1 \leq 4.34$ ve $ve > 4.34$ (AUC 0.50, sensitivite %56, spesifite %50) cut-off değeri belirlendi. Düşük femoris MV1 (n:22, OS 37 ay (6-72 ay)) ve yüksek olan grup (n:26, OS:49 ay(12-88 ay)) arasında sağkalım açısından istatistiksel anlam mevcuttu ($p=0.016$). PFS için ise sarkopenik grupta 33 ay (4-72 ay) ve non-sarkopenik grupta ise, 45 ay (4-88 ay) olduğu saptandı. Sarkopenik grubun PFS süresi istatistiksel olarak anlamlı kısaydı ($p=0.01$) (Şekil 10). Ayrıca; femoris kasından elde edilen TLG1 ölçümü ile ayrılan iki grupta da sağkalım açısından fark gözlenmedi (Düşük TLG n:20 OS: 62 ay, Yüksek TLG n:28 OS:85 ay $p=0.12$). PFS açısından da benzerdi ($p=0.11$) (Şekil 11). Hastaların lomber ve femoral alandan tedavi öncesi alınan ölçümlere göre sarkopenik olan ve olmayanların sağkalım verileri Tablo 11' de sunuldu.

BT den yararlanılarak alınan HU kas dansitesi miktarlarına göre değerlendirme yapıldı. Ancak tedavi öncesi çekilen tetkikte L3 psoas bölgesinden ve femoristen alınan ölçümlere göre ayrılmış düşük ve yüksek HU grupları arasında sağkalım farkı yoktu (Şekil 12,13) ($p=0.16$, $p=0.86$).

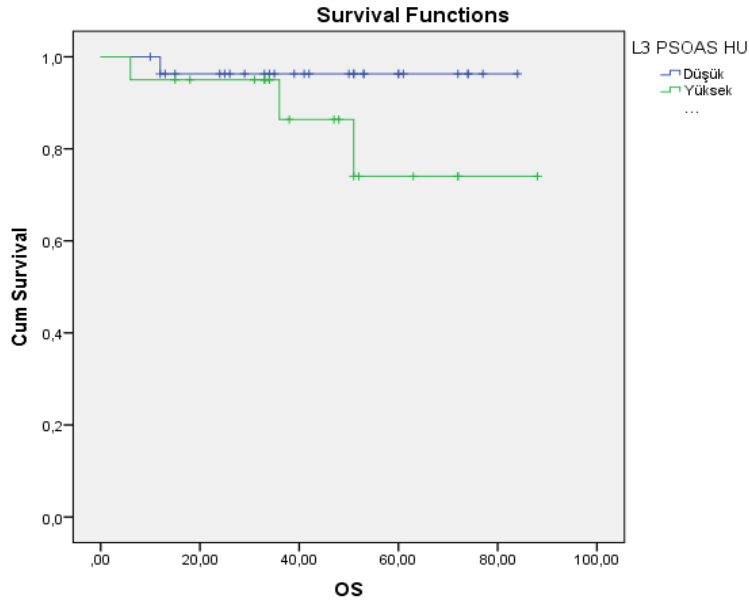
Ayrıca SUV_{Max} değerlerine göre de düşük ve yüksek gruplara ayrılarak hem psoas bölgesinde hem de femoral bölgede değerler karşılaştırıldı. Sağkalım süreleri açısından fark belirlenmedi.



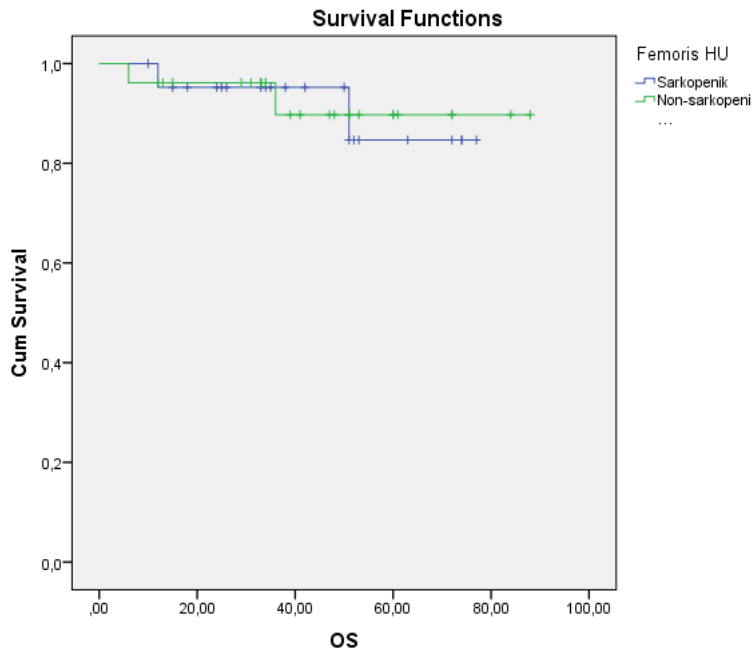
Şekil 10: Femorisde ölçülen Metabolik Volume göre sarkopenik olan ve olmayanda Sağkalımları



Şekil 11: Femorisde ölçülen TLG'a göre sarkopenik olan ve olmayanda Sağkalımları



Şekil 12: L3 Psoas kası HU' ya göre sarkopenik olan ve olmayanda Sağkalım



Şekil 13: Femoris kası HU' ya göre sarkopenik olan ve olmayanda Sağkalım

Tablo 10: Hodgkin Lenfoma tedavisinin Kas kitlesi ve metabolizmasına etkisi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
BT Bazlı (HU)			
L3 Psoas	46.4	45.2	0.12
Femoral	51	49	0.015
Metabolik Volum			
L3 Psoas	3.55	3.60	0.77
Femoral	4.27	4.60	0.21
Total Lezyon Glikoliz			
L3 Psoas	2.6	3.02	0.16
Femoral	3.17	3.83	0.01
SUV_{Max}			
L3 Psoas	1.51	1.35	0.05
Femoral	1.55	1.44	0.31

MV; Metabolik volumu, TLG; Tumor lizis Glikoliz, SUV; Standart uptake value, HU; Hounsfield birimi

Tablo 11: Hastaların lomber ve femoral alandan tedavi öncesi alınan ölçümlere göre sarkopenik olan ve olmayanların sağkalım verileri

Tedavi Öncesi PET/BT	Toplam Sağkalım	P değeri
Lomber Alan		
MV1		0.025
Sarkopenik (n:28)	34ay	
Nonsakopenik(n:20)	57 ay	
TLG1		0.18
Sarkopenik(n:24)	63 ay	
Nonsakopenik(n:24)	84 ay	
SUV_{Max}1		0.21
Sarkopenik(n:21)	65 ay	
Nonsakopenik(n:27)	85 ay	
HU1		0.16
Sarkopenik (n:28)	74 ay	
Nonsakopenik(n:20)	81 ay	
Femoral Alan		
MV1		0.016
Sarkopenik(n:22)	37 ay	
Nonsakopenik(n:26)	49 ay	

TLG1		0.12
Sarkopenik(n:20)	62 ay	
Nonsakopenik(n:28)	85 ay	
SUV_{Max1}		0.14
Sarkopenik(n:18)	72 ay	
Nonsakopenik(n:30)	85 ay	
HU1		0.86
Sarkopenik(n:22)	71 ay	
Nonsakopenik(n:26)	81 ay	

MV; Metabolik volumu, TLG; Tumor lizis Glikoliz, SUV; Standart uptake value, HU; Hounsfield birimi

Tedavi öncesi PET ölçümlerindeki değerlere göre elde edilen sarkopenik ve non sarkopenik grupların tedavi yanıtları incelendi. L3 Psoas kası MV1' e göre sarkopenik olan grubun ara tedavi yanıtlarına bakıldığında, hastaların %57 CR, %29 PR, %14 Refrakter olup non-sarkopenik olanlarda da %80 CR, %20 PR lı olduğu (p=0.73) izlendi. Son tedavi durumları açısından da her iki grupta istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Diğer TLG1, HU, SUVmax ölçümlerinin baz alınarak belirlenen sarkopenik ve non- sarkopenik grupların ara ve son tedavi yanıtları Tablo 5-6 da sunulmuş olup istatistiksel anlam yoktu. Ayrıca Femoris kası MV1' e göre sarkopenik olan gruptaki tedavi yanıtları ise %64 CR, %23 PR, %13 Refrakter hastalık olup, non-sarkopenik grubun da %69CR, %27 PR, %4 Refrakter hastalığa sahip olduğu bulundu (p=0.43). Son tedavi yanıtları değerlendirildiğinde sarkopenik olan grubun yanıtları %82 CR, %18 Refrakter hastalık ve nonsarkopenik grubun ise %96 CR, %4 Refrakter hastalığa sahip olduğu izlendi (p=0.11). Diğer bulgular Tablo 12,13'te verilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde tedavi öncesi PET verileri ile tespit edilen sarkopeni durumunun hastalık tedavi yanıtlarına etkisi saptanmadı.

Tablo 12: Hastaların lomber ve femoral alandan tedavi öncesi alınan ölçümlere göre sarkopenik olan ve olmayanların Ara tedavi yanıt durumları

Tedavi Öncesi PET/BT	Ara Tedavi Yanıtları (n, %)	P değeri
Lomber Alan		
MV1		0.73
Sarkopenik (n:28)	%57 CR, %29 PR, %14 Refrakter	
Nonsakopenik(n:20)	%80 CR, %20 PR,	
TLG1		0.12
Sarkopenik(n:24)	%62,5 CR, %33,5 PR, %4 Refrakter	
Nonsakopenik(n:24)	%71 CR, %17 PR, %12 Refrakter	
SUV_{Max1}		0.48
Sarkopenik(n:21)	%67 CR, %24 PR, %9 Refrakter	
Nonsakopenik(n:27)	%67 CR, %26 PR, %7 Refrakter	
HU1		0.48
Sarkopenik (n:28)	%64 CR, %29 PR, %7 Refrakter	
Nonsakopenik(n:20)	%70 CR, %20 PR, %10 Refrakter	

Femoral Alan		
MV1		0.43
Sarkopenik(n:22)	%64 CR, %23 PR, %13 Refrakter	
Nonsakopenik(n:26)	%69CR, %27 PR, %4 Refrakter	
TLG1		0.69
Sarkopenik(n:20)	%60CR, %30 PR, %10 Refrakter	
Nonsakopenik(n:28)	%93 CR, %7 PR,	
SUV_{Max1}		0.48
Sarkopenik(n:18)	%80 CR, %20 PR,	
Nonsakopenik(n:30)	%96 CR, %4 PR,	
HU1		0.73
Sarkopenik(n:22)	%68 CR, %23 PR, %9 Refrakter	
Nonsakopenik(n:26)	%89 CR, %11 PR,	

Tablo 13: Hastaların lomber ve femoral alandan tedavi öncesi alınan ölçümlere göre sarkopenik olan ve olmayanların Son tedavi yanıt durumları

Tedavi Öncesi PET/BT	Son Tedavi Yanıtları (n,%)	P değeri
Lomber Alan		
MV1		0,93
Sarkopenik (n:28)	%90CR, %10 Refrakter	
Nonsakopenik(n:20)	%90CR, %10 Refrakter	
TLG1		0.77
Sarkopenik(n:24)	%92CR, %8 Refrakter	
Nonsakopenik(n:24)	%87.5 CR, %12.5 Refrakter	
SUV_{Max1}		0.58
Sarkopenik(n:21)	%86CR, %14Refrakter	
Nonsakopenik(n:27)	%93CR, %7 Refrakter	
HU1		0.66
Sarkopenik (n:28)	%89CR, %11 Refrakter	
Nonsakopenik(n:20)	%90CR, %10 Refrakter	

Femoral Alan		
MV1 Sarkopenik(n:22) Nonsakopenik(n:26)	%82 CR, %18 Refrakter %96 CR, %4 Refrakter	0.11
TLG1 Sarkopenik(n:20) Nonsakopenik(n:28)	%85 CR, %15 Refrakter %93 CR, %7 Refrakter	0.49
SUV_{Max}1 Sarkopenik(n:18) Nonsakopenik(n:30)	%83 CR, %17 Refrakter, %94 CR, %6 Refrakter,	0.32
HU1 Sarkopenik(n:22) Nonsakopenik(n:26)	%93 CR, %7 Refrakter %89 CR, %11 Refrakter	0,63

Tedavi öncesi PET de L3 Psoas kas kitlesi MV1 ile sarkopenik bulunan 28 hastada alt grup analiz yapılmıştır. Hastaların %54'ü erkek, %46'sı kadın

cinsiyettedir. Hastaların %14'ü erken evre(n:4) ve %86'sı (n:24) ileri evreye sahip hastalıktı. Bulky hastalığa sahip 9 hastamızın 7' si sarkopenik grupta yer alıyordu. ECOG performans durumuna göre 23 hasta 0-2(%82) ve 5 hasta (%18) 3-4 dü. B semptomu 16 hastada (%56), Kemik iliği tutulumu 19 hastada (%68) mevcuttu. Erken evre 4 hastanın 2'si iyi prognozlu, 2'si kötü prognozluydu. BMI bakıldığında; 6 hastada (%21) BMI< 18.5 (tüm gruptaki düşük BMI tümü), 13 hasta (%46) BMI 18.5-24.9 arası, 5 hasta (%18) BMI 25-29.9 ve 4 hastada ise (%15) BMI>30 olduğu bulundu. Hastaların %39'u Noduler sklerozan, %54 miks sellüler, %4 lenfositten zengin ve %4 lenfositten fakirdi. Ayrıca 4 hastada nüks ve 5 hastada refrakter hastalık mevcuttu. Bu nedenle 8 hastanın OKİT öyküsü vardı (Ototolog nakil yapılan tüm hastaların %73'ü). 4 hasta ölü, 18 hasta yaşıyordu. Tablo 14' de L3 psoas kas kitlesi MV1 'e göre sarkopenik ve nonsarkopenik hastaların özellikleri verilmiştir. Sarkopenik grubun, istatistiksel olarak anlamlı şekilde BMI daha düşük (p=0.004), kemik iliği tutulumunun daha fazla olduğu (p=0.02) ve ileri evre hastalığın daha baskın olduğu (p=0.018) görüldü. Hastalarda nüks, refrakterlik olmakla beraber p=.58 ile istatistiksel karşılığı yoktu. Ayrıca otolog nakil yapılan hasta sayısı sarkopenik grupta fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamı bulunamadı (p=0.28). Laboratuvar verileri kıyaslandığında sarkopenik grupta hb ve CRP değerleri ile korelasyon izlendi. Sarkopenik grupta tanı hb mean 11.8gr/dl (6.8-15) ile nonsarkopenik gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha düşük (p=0.028) görüldü. Ayrıca tanı CRP mean 39 (1-185) mg/L olup sarkopenik hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek tespit edildi (p=0.028).

Ayrıca PET1 deki Femoris kas kitlesi MV1 ölçümüne göre sarkopenik ve nonsarkopenik hastaların özellikleri değerlendirildi. 14 erkek (%64), 8 kadın (%36) cinsiyetteydi. . Hastaların %23'ü erken evre (n:5) ve %77'si (n:17) ileri evreye sahip hastalıktı. 5 hastada bulky hastalık vardı. ECOG 0-2 18 hastada (%82) ve ecog 3-4 4 hastada (%18) mevcuttu. B semptom 12 hastada (%55), kemik iliği tutulumu 15 hastada (%68) mevcuttu. BMI gruplarına göre bakıldığında zaman %14 BMI< 18.5, %50 BMI 18.5-24.9, %23 BMI 25-29,9 ve %13 hastada ise BMI>30 olduğu gözlemlendi. Tanı tipleri ise %41 Noduler sklerozan, %46 Miks sellüler, %9 lenfositten zengin ve %4 lenfositten fakirdi. 3 hastada nüks (%14), 4 hasta refrakter (%18) olup 6 hastada otolog öyküsü vardı. 4 hastanın ex olduğu ve 18' inin ise yaşadığı bulundu.

Sarkopenik grupta istatistiksel anlamlı şekilde hb mean 11.6 (6.8-14) gr/dl (p=0.027) ile lenfosit sayısı mean 1.3 (0.3-3.1) (p=0.007) daha düşük ve CRP 47 (1-259) mg/L (p=0.048) ise daha yüksek görüldü. Diğer labaratuvar verileri sarkopenik ve nonsarkopenik grupta benzer bulundu.

Tablo 14: Lomber kas kitlesine göre sarkopenik ve nonsarkopenik hastaların özellikleri

	Sarkopenik grup (n: 28)	Non-sarkopenik grup (n:20)	P değeri
Median Yaş (Range)	37±18(18-78)	38±12 (19-55)	0.40
Erkek/ Kadın	15 (54 %) / 13(46%)	13 (65%) / 7 (35%)	0.43
Evre n / (%)			0.018
İleri Evre	24(%86)	11(%55)	
Erken Evre	4(%14)	9(%45)	
ECOG n / (%)			0.45
Score 0-2	23(%82)	18(%90)	
Score 3-4	5(%18)	2(%10)	
B semptom n / (%)	16 / (57%)	6 / (30%)	0.06
KİBİ tutulum n (%)			0.02
Var	19 / (68%)	7/ (35%)	
Yok	9 / (32%)	13 (65%)	
CRP	39 (1-185)	29 (10-250)	0.028
Hb gr/dL	11.8 (6.8-15)	13.3 (9.2-17)	0.028
BMI			0.004
<18.5	6 (%21)		

18.5-24.9	13(%46)	5(%25)	
25-29.9	5(%18)	10(%50)	
>30	4(%15)	5(%25)	
Ölüm	4 (14%)	0 (0 %)	0.023
OS	34 (6-63 ay)	57 (33-88 ay)	0.025
PFS	3 (4-63 ay)	53(6-88 ay)	0.031



V-TARTIŞMA

Hodgkin Lenfoma sıklıkla germinal merkezli B hücreden kaynaklanan malin bir hastalık olup; coğrafi ve ırksal olarak farklılıkları barındırması yanında toplumda görülme sıklığı yıllık insidansı 2-3/ 100 bin olup erkeklerde kadınlara göre daha sık bildirilmiştir (81-83). Bizim çalışmamızda da %58 erkek, %42 kadın olup erkekler bir miktar daha fazla bulunmuştur.

Etyolojik açıdan oldukça hererojen yapıya sahip olan hastalığın 15-34 yaş ve 60 yaş sonrası olmak üzere bimodal bir yaş dağılımı bilinmektedir. Pahwa P. ve arkadaşlarının Kanada’ da yapılan çalışmasında 316 HL hastasında ortalama yaş 40.2 ± 15 olarak bildirilmiş, ayrıca 50 yaş üstü %23.4 olarak belirlenmişti (84). Ülkemiz verilerinde ise, Altıntaş A. ve arkadaşlarının 2006 yılında 150 HL olgusunun değerlendirildiği çalışmada ortalama yaş 41 olup, 50 yaş üstü hasta %25.3’ ünü oluşturuyordu. Aynı çalışmada 40 yaş altı %50.7, 40 yaş üstü ise %49.3 hasta bildirdi (85). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ortanca yaş 37 olup, bu hastaların %67’si 40 yaş altı ve %33 40 yaş üstü olduğu görülmüştür. Ayrıca %23’ü 50 yaş üstü olup literatür verileri ile örtüşmekteydi.

HL histopatolojik tanı tiplerinden en sık görülen Noduler Sklerazon %60-80, onu %20-25 miks sellüler tip, onları da %5 sıklıkla lenfositten zengin ve lenfositten fakir tipler izlemektedir (86). Bizim çalışmamız verilerinde ise, 26 hastanın miks sellüler (% 54.2), 18 hastanın noduler sklerozan (%37.5), 3 hastanın lenfositten zengin (%6.3) ve 1 hastanın lenfositten fakir (%2) tipinde olduğu ve hastalarımızın daha çok miks sellüler tipte olduğu bulundu.

Literatür verileri ışığında HL %80 diyafram üstü lokalizasyondan (Servikal, supraklavikuler ve axillar bölgeden) lenfadenopati tutulumu ile tanı almaktadır. Ayrıca %25-30 civarında B semptom varlığı ile başvurmaktadır (87). Bizim hastalarımızda da, hastaların %88’i diyafram üstü lokalizasyondan, %12’ si abdominal lenf nodunun çıkarılması ile tanı almıştı. B semptomu %43.8 hastada mevcuttu.

HL doğru evreleme hastaların tedavi ve sağkalımları açısından ciddi öneme sahiptir. Literatürdeki veriler incelendiğinde bir çalışmada evre I-II hastalık %42, evre III-IV hastalık %58 bildirilmiş (88), yine ülkemizden farklı bir çalışmada ise, 165 HL çalışmada incelenmiş, evre I %8.5, Evre II %51, Evre III %19 ve Evre IV

hastalık %16.5 saptanmıştır. %51' inde B semptomu olup, dalak tutulumu %11, karaciğer tutulumu %6 kemik tutulumu %5, akciğer tutulumu %5 ve bulky hastalık durumu %19 olarak tespit edilmiştir (89). Çalışmamızda da, evre I %2, evre IIA %25, evre IIIA %18.8 ve evre IV hastalık %54.2 bulundu. 9 hastanın bulky hastalık (%18.8) mevcuttu. %31 dalak tutulumu, %10 karaciğer tutulumu, %6 kemik, %17 akciğer ve %2 kas tutulumu vardı. Bunun dışında 26 hastanın (%54.2) kemik iliği tutulumu PET ile ya da biyopsi ile saptanmıştı.

Hastalığın prognostik durumu evresine göre prognostik skorlamam sistemleri ile doğru belirlenmelidir. Erken evre hastalarda yaş, cinsiyet, evre, tutulu alan sayısı, sedimentasyon, hb düzeyi, B semptom varlığı ve bulky hastalığa göre prognoz belirlenmelidir. İleri evre olan hastalar da ise IPS skorlama sistemine göre serum albumin düzeyi, hb düzeyi, beyaz küre sayısı, lenfopeni ve sedimentasyon bazlı prognostik skor hesaplamasıdır (90). Çalışmamızda, 13 hasta evre I-II erken evre olup, 35 hasta ise evre III-IV olup ileri evre hastalığa sahipti. Erken evre hastaların; 6' sının (%46) iyi prognoza, 7' sinin (%54) ise kötü prognoza sahip olduğu görüldü. İleri evre hastalarda prognostik skorlama incelendiğinde; 10 hastada 0-1 risk faktörü (%28.6), 21 hastada 2-4 risk faktörü (%60) ve 4 hastada >5 risk faktörüne (%11.4) sahip olduğu gözlemlendi.

HL tedavi yanıtlarında son zamanlarda oldukça iyileşme yaşanmış olup tedavi başlamadan önce doğru evreleme ve prognostik durumun tespiti önem taşır. Erken evre iyi prognoza sahip grupta kemoterapi (ABVD) 2-4 kür ardından tutulu alan RT etkin ve toksitesi az bir tedavi modalitesi haline gelmiştir (91). İleri evre hastalıkta ise; geçmişten günümüze çeşitli kombine tedavi modaliteleri MOPP, ABVD ve BEACOPP olarak sayılabilir (92-95).

Çalışmamızda, hastaların almış olduğu tedaviler değerlendirildiğinde erken evre olan 4 hastanın 4 kür ABVD + RT, 9 hastanın ise, 6 kür ABVD aldığı bulundu. İleri evre olan 35 hastamızın, 2' sinde Bleomisin yerine endikasyon dışı onam alınarak Brentuksimab ile ABrVD olarak tedavi verildiği (Astım olması nedeni ile), diğerlerinin de ABVD protokolü olarak 6-8 kür tedavi aldığı izlendi. 8 kür alanlarda son 2 kürün bleomisinsiz devam edildiği görüldü. Tedavi yan etkileri incelendiğinde, 5 hastada bleomisin ilişkili AC toksitesi, 5 hastada flebit, 1 hastada DVT, 4 hastada nöropati ve 3 hastada alerjik reaksiyon (dakarbazin ilişkili) yaşanmıştı.

Günümüzde HL tedavi yanıtları oldukça yüz güldürücü olmakla beraber %5-10 olguda refrakterlik, %10-30 civarında nüks hastalık gelmektedir. Bununla birlikte erken evreye sahip olgularda %10, ileri evreye sahip hastalarda ise %30 civarı nüks hastalık gelişebilmektedir (96). Hastalarımızın tedavi yanıtlarına bakıldığında, ara değerlendirmede; 12 hastanın (%25) Parsiyel yanıtı (PR), 32 hastanın (%67) komplet yanıtı (CR), 4 hastanın (%8) Refrakter hastalığa sahip olduğu bulundu. Son tedavi yanıtlarına bakıldığında ise, 1 hasta PR (%2), 5 hasta Refrakter (%10) ve 42 hastanın CR (% 88) olarak takipte olduğu saptandı. 6 hasta (%12.5) ise takipte nüks olmuştu. Refrakter hastaların %89'u ileri evre hastalığa sahip, yine nüks hastalarında %67'si ileri evredeydi.

Nüks ve refrakter hastalık durumunda ESHAP, DHAP, ICE, IVE gibi kurtarma tedavileri sonrası performansı el veren hastalara mümkün ise en kısa surede otolog veya allogenetik kök hücre nakli yapılmalıdır (97). Ancak performansı kötü olan yaşlı hastalarda ise mortalitede artış düşünülmektedirse yeni ajanlar ile tedaviler gündeme gelebilir (98). Bizim hastalarımızın aldığı kurtarma tedavi durumları incelendiğinde, hastaların 11' inde (%23) kurtarma tedavisi (3 DHAP, 2 ESHAP, 6 ICE) ardından yüksek doz kemoterapi destekli periferik otolog kök hücre nakli yapılması için transplant merkezine yönlendirildiği, 1 hastamızın ise kurtarma tedavi sonrası otolog nakil için performansı uygun olmadığından brentuksimab tedavisi ile PR ile takibi devam etmekte olduğu ve 1 hastamızın ise kurtarma tedavi sonrası otolog nakil kabul etmediği için takip dışı olduğu görüldü.

HL hastalarının sağkalım oranları literatürde yüksek görülmektedir. Aleman ve arkadaşlarının çalışmasında 5 yıllık OS %85 (99), başka bir çalışmada yine bu oran 5 yıllık OS %80 olarak bildirilmiştir. Bizim verilemize göre ise, hastaların 44 tanesi (%91.7) sağ olup, 4 tanesi (%8.3) kaybedilmiştir. Hastaların ortalama toplam sağkalım süresi 43 aydır. 5 yıllık sağkalım %86 olarak tespit edilmiş olup literatürü destekler durumdadır.

HL histolojik alt tiplerin sağkalım durumlarının incelendiğinde ise bir çalışmada, NS, LZ, LF ve MS hastalık alt tiplerinde 5 yıllık OS sırası ile %86, %77, %43 ve %94 olarak bulunmuş ve Nodüler sklerozon ve lenfosit zengin alt tiplerde sağkalımın daha uzun olduğu bildirilmiştir, yine aynı çalışmada tanı anı ileri evre, 45 yaş üstü olunması, erkek cinsiyet ve B semptomu varlığının mortalite üstüne etkili

olduğu sunulmuştur (100). Daha önceki çalışmalarda erken evrede olsa bulky varlığı prognostik olarak gösterilirken Cerci ve arkadaşlarının yazısında bulky hastalığın etkisi sunulmamıştı (101). Bizim hasta grubumuzda da literatürü destekler şekilde lenfositten fakir ve miks sellüler tipte sağkalım daha kısa gözlendi ($p=0.0001$). Hastalarda Ann-Arbor evresine göre ortanca sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmadı ($p=0.22$), fakat ileri evre HL hastalarının prognostik skorlarına göre toplam sağkalım durumları değerlendirildiğinde kötü prognostik skoru olan hastaların sağkalımı, düşük prognostik skoru olanlara göre istatistiksel olarak daha kısa bulundu ($p=0.021$). Kemik iliği tutulumu ($p=0.16$), B semptom varlığı da OS de fark yaratmadı ($p=0.42$). Bulky hastalığa sahip hastalarda OS 47 ay, olmayanlarda 86 ay olup istatistiksel olarak belirgin anlamlı bir şekilde bulky hastalığa sahip grupta sağkalım daha kısaydı ($p=0.001$). Cinsiyete göre sağkalım durumunda ise istatistiksel açıdan anlam saptanmadı ($p=0.39$). Yaşa göre sağkalım durumu incelendiğinde sağkalım ile yaş arası istatistiksel anlam gözlenmedi ($p=0.12$).

Ayrıca çalışmamızda ECOG performansı 3-4 olan grup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa sağkalıma sahipti ($p=0.035$).

BMI 'e göre sağkalım durumuna bakıldığında OS' de istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.30$).

Cinsiyet, yaş, BMI ve ECOG performansı ile sağkalım durumu için yapılan multivariete analizde istatistiksel anlam sadece ECOG performansında mevcuttu ($p=0.13$, $p=0.4$, $p=0.69$, $p=0.05$).

Günümüzde HL hastalık evrelemesi ve hastalık yanıtını göstermede artık genel kabul görmüş ve standart hale gelmiş olan görüntüleme tetkiklerinden biri de PET/BT' dir. PET-BT'nin ileri evre Hodgkin lenfomalı hastalarda duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olup IPI'ya göre daha doğru sonuçlar elde edilebilir. Ara (interim) PET sonuçları Hodgkin lenfomalı hastaların tedavisinde önemli bir yol göstericidir (102). PET/BT, hematolojik malinitelerde klinikte tanı, evreleme ve prognoz tayinin yanı sıra tedaviye tümör yanıtını değerlendirmede de yaygın kullanım alanı bulmuştur (103,104). Önceleri PET/BT deki tümör boyutundaki değişimler ile hastalık yanıt durumu değerlendirilirken artık tümör dokunun canlılığı ve fizyolojik durumunu gösteren ve son zamanlarda kullanıma giren PET/BT ile lezyonların

metabolizması da değerlendirilebilmektedir. PET/BT ‘den elde edilen bu metabolik veriler, malin süreçleri değerlendirirken faydalandığımız SUV_{max} başta olmak üzere, metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikolizisi (TLG) gibi bazı volümetrik parametreler de daha az olarak kullanıma girmiştir. Bu parametrelerdeki değişimler den yola çıkarak, hastaların tedavi yanıtları, sağkalım durumları arasında ilişkiye dayanan çalışmalar bildirilmiştir. Bu çalışmalar daha çok onkoloji alanında olup; Güç ve arkadaşları, $\Delta SUV_{max}\%$, $\Delta SUV_{mean}\%$, $\Delta MTV\%$ ve $\Delta TLG\%$ deki % değişimler ile PR ve OS ilişkisi göstermiştir. PET/CT tedavi öncesi ve sonrası bulgular karşılaştırmış ve $\Delta MTV\%$ ve $\Delta TLG\%$ artmış seviyeleri PR’ı predikte etmekte ve artmış $\Delta SUV\%$ değişimin sağkalımı predikte ettiği bildirilmiştir (105). Diğer bir çalışmada ise $\Delta SUV_{max}\% >35$ olan grupta daha iyi pronoz sunulmuştur (106). Bu veriler dışında, PET/BT den elde edilen metabolik veriler ile ölçülen kas kitlelerinin sarkopeniyi tespit etmesi ve hastaların sonuçlarına etkisi araştırılmış. Kanser hastalarımızın takibinde hastalığın bir döneminde kilo kaybı gelişmekte, sonucunda da, kanser ilişkili kaşeksi ve sarkopeni karşımıza çıkmaktadır. Hematolojik malinitelerde özellikle lenfoma hastalarında sarkopeni tespiti ve bu durumun tedavi yanıtlarına ve sağkalıma etkisi önceleri BT görüntüleri kullanılarak araştırılmıştır (107-108). BT ‘deki HU değerleri ile iskelet kas kitlesi ölçümlerine dayalı düşük ve yüksek iskelet kas dansitesine göre sarkopeni durumu tespit edilerek, bunun sağkalım ve tedavi yanıtlarına etkisi değerlendirilmektedir. Diffüz büyük b hücreli lenfoma (DBBHL) hastalarında yapılan bir çalışmada düşük kas dansitesi olan sarkopenik grupta sağkalım oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir (109). Yine başka bir çalışmada DBBHL hastalarının BT tetkiklerinde Psoas kas kitlesinden yapılan ölçümler ışığında sarkopeninin toplam sağkalımı, PFS ve tedavi yanıtlarını predikte ettiğini bildirmişlerdir. Sarkopenik hastalarda düşük yanıtlar ve kısa sağkalımlar sunulmuştur (110). Kanser hastalarında sarkopenik grup tespiti için literatürde BT’de özellikle Lomber kas kitlesi kullanımı önerilmekle beraber (111) başka bir çalışmada da, Lomber kas kitlesi ve pektoris kas kitlesi mi kullanılmalı sorusuna yanıt aranmıştır. Bu çalışma verilerinde ise, bu iki kas grubunu kullanarak sarkopeni değerlendirildiğinde sonuçların daha belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (112).

Sonraları HL, NHL evrelemede giderek daha ön planda kullanılmaya

başlanılan PET/BT tetkiklerinde sarkopeni tespitine dayalı araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda da; BT’ deki kas kitlesi ölçümlerine dayanan sarkopeni verileri ışığında PET/BT L3 psoas ve pectoris femoris kas kitlesindeki ölçümlerden yola çıkılarak hastaların tanı anı sarkopeni durumları tespit edilmiştir. PET/BT den elde edilen metabolik veriler ile ölçülen kas kitlelerinin sarkopeniyi tespit etmesi ve hastaların sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Daha önce Ümit ve arkadaşları 105 myelom hastasında tedavi öncesi ve sonrası PET/BT ile sarkopeni varlığını araştırmışlar, lomber alan kas grubunda tedavi öncesi belirlenen MTV, TLG, HU ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bildirmişlerdir. Yine femoral alanda da bu ölçümlerin tümünde tedavi sonrası yine anlamlı azalma bulunmuştur (113). Yine diğer bir çalışmada HL 55 hastanın lomber kas kitlesi ve metabolizması tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir, tedavi öncesi mean MTV 4.13 mm^3 , tedavi sonrası 4.10 mm^3 bulunmuş. Ayrıca BT ile elde edilen mean lomber kas kitlesi tedavi öncesi 92.40 HU, tedavi sonrası 89.41 HU. Tüm grupta tedavi sonrası kas kitesinde azalma olmuş, BMI >32 olanlarda azalma belirginmiş (110).

Ancak bizim çalışmamızda; lomber alanda tedavi öncesi MV 3.5 tedavi sonrası 3.60, TLG tedavi öncesi 2.66 tedavi sonrası 3.02, HU tedavi öncesi 46.4 ve tedavi sonrası 45 bulunmuş ve lomber alandan ölçülen MV, TLG ve HU değerlerinde tedavi ile farklılığa rastlanmamıştır. Femoris alanındaki ölçümlerimizde ise; MV 4.27 tedavi sonrası 4.60, TLG tedavi öncesi 3.17 tedavi sonrası 3.89, HU tedavi öncesi 51 ve tedavi sonrası 49 olup tedavi ile MV ve TLG de artma HU de azalma saptanmıştır. Literatürde myelom hastalarında, tedavi sonrası azalan bu ölçümler bizim çalışmamızda ise HU ölçümünde benzer ancak MV, TLG de ise farklı sonuçlanmıştır. Yani HL hastalarımızda tedavi sonrası bu ölçümlerde artma tedavi sonrası yanıt alınan hastaların, hastalık yükü ilişkili durumların azalması ve beslenme durumunun düzelmesi ardından, kas kitlesinde artış ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca tedavi öncesi görülen PET/BT ‘deki lomber ve femoral MV, TLG, HU ölçümlerinin ROC curve analizine göre belirlenen sarkopenik ve nonsarkopenik gruplarda tedavi yanıtları açısından sonuçlar değerlendirildiğinde tedavi öncesi PET verileri ile tespit edilen sarkopeni durumunun hastalık tedavi yanıtlarına etkisi saptanmadı. Bunun dışında tedavi öncesi görülen PET/BT lomber ve femoral MV,

TLG ve HU ölçümleri ile belirlenen sarkopenik ve nonsarkopenik hasta gruplarının sağkalım analizlerinde de lomber ve femoral MV' ye göre oluşan gruplarda hem OS, hem de PFS de istatistiksel olarak belirgin anlam yaratmıştı. Tanı anında lomber ve femoral alandaki düşük MV grubunda (yani sarkopenik olanlarda) OS ve PFS istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa bulundu ($p=0.025$, $p=0.031$).

Lomber alan MV ölçümü ile sarkopeni tespit edilen gruptaki hastaların istatistiksel anlamlı olarak daha ileri evre hastalardan oluştuğu ($p=0.018$), daha çok kemik iliği tutulumu bulunduğu ($p=0.02$) ve BMI düşük olanların bu grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu görüldü ($p=0.004$). Ayrıca HL prognostik açıdan önemi olan laboratuvar verilerinden tanı anı hb düzeylerinin anlamlı şekilde sarkopenik grupta daha düşük olduğu, CRP seviyesinin ise daha fazla olduğu bulundu ($p=0.028$, $p=0.028$). ECOG performansı açısından her iki grup özellikleri benzer bulundu. Bu sonuç; ECOG performansı 0-1 hastalarda bile PET/BT ile sarkopenik hastaların tespit edilebileceği ve OS, PFS' yi predikte edebileceği açısından önem taşımaktaydı.

HL hastalarımızın ileri evre, kötü prognostik özelliklere sahip olması, B semptomu ve tutulum alanlarına bağlı klinik bulgular halinde hastalarımızın ECOG performansı etkilenebilmekte, ayrıca beslenme sorunları, tümör yükü ilişkili durumlar hastalarımızın sarkopeni sürecine katkı sağlamaktadır. Ayrıca sahip olunan komorbiditeler, kemoterapi ilişkili immünsüpresyon ve toksiteler hastaların tedavi düzenini etkilemekte önemli mortalite ve morbiditenin artması ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle hastalarımızın tanı anında sarkopeni durumunun belirlenmesi ve buna yönelik destek tedavilerin uygulanması hastalarımızın izleminde fayda sağlamaktadır.

Biz de, HL hastalarımızdaki evreleme amaçlı tanı anında görülen PET/BT verileri ışığında tedavi öncesi sarkopeni durumunu değerlendirmek ve sarkopeninin tedavi yanıtlarına ve sağkalıma etkisini incelemeyi hedefledik.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, HL hastalarımızda PET/BT ile sadece hastalık evresi, tedavi yanıt durumu, hastalık tutulumu gibi bilgiler belirlenmiyor, bunun yanında bireylerin kas kitlesi ve metabolizması ile ilgili bilgilere de ulaşılabilir. Bu sayede hastalarımızın sarkopeni durumları da değerlendirilebiliyor. Sarkopenisi tespit edilen hastalarımızın ise sağkalım süreleri, tedavi yanıtları ile ilgili sonuçları öngörmeye bu bilgiler yardımcı olabilir. Bizim çalışmamızda özellikle tedavi öncesi sarkopenisi bulunan hastaların tedavi yanıtlarında fark yaratmasa da, sarkopenik hastaların toplam sağkalım ve PFS sürelerinin daha düşük olduğu sonucuna varıldı. Sarkopeni tespit edilen gruptaki hastaların istatistiksel anlamlı olarak daha ileri evre hastalardan oluştuğu, daha çok kemik iliği tutulumu bulunduğu ve BMI düşük olanların bu grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu görüldü. Ayrıca HL prognostik açıdan önemi olan laboratuvar verilerinden tanı anı hb düzeylerinin anlamlı şekilde sarkopenik grupta daha düşük olduğu, CRP seviyesinin ise daha fazla olduğu bulundu. ECOG performansı açısından her iki grup özellikleri benzerdi. Bu da bize ECOG performansı iyi olan hastalarda bile PET/BT ile sarkopenik hastaların tespit edilebileceği ve OS, PFS' yi predikte edebileceği açısından önem taşımaktaydı.

Ancak bu verilerin kullanılabilişliğinin artması için prospektif, sarkopeni durumunu tespitinde yararlanılan bioempedans cihazı gibi diğer tetkikler ile desteklenen geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. KAYA, A.H. and F. ALTUNTAŞ, Hodgkin Lenfoma. Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular, 2017. 10(2): p. 135-141.
2. [Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. J Clin Oncol 2005; 23:5739.](#)
3. [Laurent C, Do C, Gourraud PA, et al. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. Medicine \(Baltimore\) 2015; 94:e987.](#)
4. DSÖ Hematopoietik ve Lenfoid Dokuların Tümör Sınıflandırması, gözden geçirilmiş 4. baskı, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı (IARC), Lyon 2017.
5. [Araujo I, Bittencourt AL, Barbosa HS, et al. The high frequency of EBV infection in pediatric Hodgkin lymphoma is related to the classical type in Bahia, Brazil. Virchows Arch 2006; 449:315.](#)
6. [Gares V, Panico L, Castagne R, et al. The role of the early social environment on Epstein Barr virus infection: a prospective observational design using the Millennium Cohort Study. Epidemiol Infect 2017; 145:3405.](#)
7. [Hummel M, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. EBV infection patterns in Hodgkin's disease and normal lymphoid tissue: expression and cellular localization of EBV gene products. Br J Haematol 1992; 82:689.](#)
8. [Bräuninger A, Schmitz R, Bechtel D, et al. Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. Int J Cancer 2006; 118:1853.](#)
9. [Marcotte EL, Ritz B, Cockburn M, et al. Birth characteristics and risk of lymphoma in young children. Cancer Epidemiol 2014; 38:48.](#)
10. [Leoncini L, Spina D, Nyong'o A, et al. Neoplastic cells of Hodgkin's disease show differences in EBV expression between Kenya and Italy. Int J Cancer 1996; 65:781.](#)
11. [Weinreb M, Day PJ, Niggli F, et al. The role of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease from different geographical areas. Arch Dis Child 1996; 74:27.](#)
12. [Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69:7.](#)
13. [Elgui de Oliveira D, Bacchi MM, Abreu ES, et al. Hodgkin disease in adult and juvenile groups from two different geographic regions in Brazil: characterization of clinicopathologic aspects and relationship with Epstein-Barr virus infection. Am J Clin Pathol 2002; 118:25.](#)
14. [Strongman H, Brown A, Smeeth L, Bhaskaran K. Body mass index and Hodgkin's lymphoma: UK population-based cohort study of 5.8 million individuals. Br J Cancer 2019; 120:768.](#)
15. [Epstein MM, Chang ET, Zhang Y, et al. Dietary pattern and risk of hodgkin lymphoma in a population-based case-control study. Am J Epidemiol 2015; 182:405.](#)

16. [Chang ET, Cronin-Fenton DP, Friis S, et al. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in relation to Hodgkin lymphoma risk in northern Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:59.](#)
17. [Grufferman S, Davis MK, Ambinder RF, et al. A protective effect of breast-feeding on risk of Hodgkin's disease in children. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12:13.](#)
18. [Sergentanis TN, Kanavidis P, Michelakos T, Petridou ET. Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22:131.](#)
19. [Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351:1833.](#)
20. Klinik Gelişim, İstanbul Tabib Odası Süreli Bilimsel Yayını 2007, CİLT 20:2-66
21. [Hollander P, Rostgaard K, Smedby KE, et al. Autoimmune and Atopic Disorders and Risk of Classical Hodgkin Lymphoma. *Am J Epidemiol* 2015; 182:624.](#)
22. Hodgkin Lymphoma: Clinical Manifestations, Staging, and Therapy Download PDF Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 75: 1212-1229
23. [Sud A, Hemminki K, Houlston RS. Candidate gene association studies and risk of Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol* 2017; 35:34.](#)
24. Matsuki E, Younes A. Lymphomagenesis in Hodgkin lymphoma, *Semin Cancer Biol.* 2015 Oct;34:14-21. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.02.002. Epub 2015 Feb 25.
25. [Steidl C, Telenius A, Shah SP, et al. Genome-wide copy number analysis of Hodgkin Reed-Sternberg cells identifies recurrent imbalances with correlations to treatment outcome. *Blood* 2010; 116:418.](#)
26. [Tzankov A, Zimpfer A, Pehrs AC, et al. Expression of B-cell markers in classical hodgkin lymphoma: a tissue microarray analysis of 330 cases. *Mod Pathol* 2003; 16:1141.](#)
27. [Renné C, Hinsch N, Willenbrock K, et al. The aberrant coexpression of several receptor tyrosine kinases is largely restricted to EBV-negative cases of classical Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 2007; 120:2504.](#)
28. [Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107:265.](#)
29. [Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol* 2009; 4:151.](#)
30. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk- stratification, and management. *American journal of hematology.* 2018;93(5):704-15.
31. Falko F. Classical Hodgkin's Lymphoma and Related Lesions ,*Hematopathology*, Elsevier 2017, 10th e, Chapter 28, 525-545
32. Agostinelli C, Pileri S. Pathobiology of hodgkin lymphoma. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases.* 2014;6(1).
33. Swerdlow, S.H., E. Campo, N. Harris, et al., World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 2008: p. 2008.
34. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al., “Clinical Presentation, Course, and Prognostic Factors in Lymphocyte-Predominant Hodgkin’s Disease and

- Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Disease: Report From the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 17(3):776–, 1999.
35. Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L, 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.*, vol. 83(6):1595, 1994.
 36. Donaldson, S., M. Hudson, O. Oberlin, J. Brämwig, and G. Schellong, Pediatric Hodgkin's disease. *Hodgkin's disease*, 1999: p. 531-562.
 37. E. Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, “Hodgkin disease survival in Europe and the U.S,” *Cancer.*, vol. 107, 2006.
 38. S. Shanbhag and R. Ambinder, “Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress Satish,” vol. 68, no. 2, pp. 116–132, 2018, doi: 10.3322/caac.21438.Hodgkin.
 39. Townsend, W. and D. Linch, Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*, 2012. 380(9844): p. 836-47.
 40. . Cervantes F, Briones J, Bruguera M, et al. Hodgkin's disease presenting as a cholestatic febrile illness: incidence and main characteristics in a series of 421 patients. *Ann Hematol* 1996; 72:357.
 41. Howell SJ, Grey M, Chang J, et al. The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer centre. *Br J Haematol* 2002; 119:408.
 42. N. NCC., “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma.” 2020.
 43. Lukes, R.J. and J.J. Butler, The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res*, 1966. 26(6): p. 1063-83.
 44. Evens, A.M. and L. Kostakoglu, The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease. *Blood*, 2014. 124(23): p. 3356- 64.
 45. KAYA, A.H. and F. ALTUNTAŞ, Hodgkin Lenfoma. *Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular*, 2017. 10(2): p. 135-141.
 46. Makita S, Maruyama D, Maeshima AM, Taniguchi H, Yuda S, Toyoda K, et al. A comparison of clinical staging using the Lugano versus Ann Arbor classifications in Japanese patients with Hodgkin lymphoma. *Asia- Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2019.
 47. 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*. 2014;32(27):3059.

48. NIH National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma. NIH website. Updated April 2019. Accessed June 5, 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
49. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. ASH Education Program Book. 2003;2003(1):225-47.
50. KAYA, A.H. and F. ALTUNTAŞ, Hodgkin Lenfoma. Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular, 2017. 10(2): p. 135-141.
51. [Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010; 363:640.](#)
52. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2006;24:3128-35.
53. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. Journal of clinical oncology. 2010;28(27):4199-206.
54. [Ganesan P, Rajendranath R, Kannan K, et al. Phase II study of interim PET-CT-guided response-adapted therapy in advanced Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2015; 26:1170.](#)
55. [Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med 2011; 365:203.](#)
56. Federico, M., et al., ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol, 2009. 27(5): p. 805-11.
57. Engert, 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, 2012. 379(9828): p. 1791-9.
58. Evens, A.M., et al., G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. Br J Haematol, 2007. 137(6): p. 545-52.
59. Nogova, L., et al., Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Ann Oncol, 2005. 16(10): p. 1683-7.
60. Savage, K.J., et al., Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. Blood, 2011. 118(17): p. 4585-4590.
61. Nogova, L., et al., Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol, 2008. 26(3): p. 434-9.

62. Josting, A., et al., Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 2002. 13(10): p. 1628-35.
63. Linch, D.C., et al., Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*, 1993. 341(8852): p. 1051-4.
64. [Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression \(AETHERA\): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385:1853.](#)
65. Sieniawski, M., J. Franklin, L. Nogova, et al., Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007. 25(15): p. 2000-5
66. Sureda, A., et al., Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 2012. 97(2): p. 310-7.
67. Younes, A., et al., Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2012. 30(18): p. 2183-9.
68. Moskowitz, C.H., et al., The AETHERA Trial: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin in the Treatment of Patients at Risk of Progression Following Autologous Stem Cell Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015. 21(2): p. S28-S28.
69. Schulz, H., et al., Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long- term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*, 2008. 111(1): p. 109-11.
70. Cheson, B.D., et al., Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*, 2014.
71. Zinzani, P.L., et al., Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(11): p. 1781-7.
72. Türk Hematoloji Derneği. Ulusal Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Mart 2018; Available from: www.thd.org.tr.
73. D. A. Eichenauer et al., "Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol.*, vol. 29, no. May, pp. iv19–iv29, 2018, doi:10.1093/annonc/mdy080.

74. Delmonico MJ, Harris TB, Lee J-S, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, vd. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. May 2007;55(5):769-74.
75. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, vd. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 01 Ocak 2019;48(1):16-31.
76. Sáinz N, Rodríguez A, Catalán V, Becerril S, Ramírez B, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. (2010) Leptin administration downregulates the increased
77. Parlak, Y, Gümüşer, G, Sayit, E, F-18 FDG PET/BT görüntüleme artefaktları, *Türk Onkoloji Dergisi* 2015, 30(3), 166-171
78. Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN (Eds.). *Positron Emission Tomography Basic Sciences*. Springer London. 2005:2-3.
79. Adams, M.C, Turkington, T.G, Wilson, J.M, Wong, T.Z, A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements, *American Journal of Roentgenology*, 2010, 195(2),310–320
80. Parlak, Y, Göksoy, D, Mütevelizade, G, Gümüşer, G, Sayit, E, Baseline SUV Range for Liver and Blood Pool in Patients Undergoing F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography, *İstanbul Medical Journal*, 2019, 20,(5) 431-5
81. Saarinen S, Pukkala E, Vahteristo P, Makinen MJ, Franssila K, Aaltonen LA. High Familial Risk in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:938-943
82. Clarke CA, Glaser SL, Keegan TH, Stroup A. Neighborhood socioeconomic status and Hodgkin's lymphoma incidence in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14:1441-1447.
83. Diehl V, Re D, Josting A. Hodgkin's disease: Clinical manifestation, staging, and therapy. In: *Hematology Basic Principle and Practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005:1347-1377.
84. Pahwa P, Karunanayake CP, Spinelli JJ, et al. Ethnicity and incidence of Hodgkin lymphoma in Canadian population. *BMC cancer* 2009;9(1):141.
85. Altıntaş A, Çil T, Kaplan MA, et al. Hodgkin Lenfoma Olgularımız: Klinik ve Patolojik Değerlendirme. *International Journal of Hematology and Oncology* 2006;16(4):165-171.
86. Nakatsuka SI, Aozasa K. Epidemiology and pathologic features of Hodgkin lymphoma. *International journal of hematology* 2006;83(5):391-397.
87. Ansell SM, Armitage JO. Management of Hodgkin lymphoma. In *Mayo Clinic Proceedings Elsevier* 2006;81(3):419-426.
88. Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000;96(4):1280-1286.

89. Şeker M, Mengi A, Bilici A, et al. Hodgkin lenfoma olgularının retrospektif değerlendirilmesi ve prognostik faktörlerin saptanması. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi* 2011;26(3):108-114.
90. Diefenbach CS, Li H, Hong F, 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. *Br J Haematol* 2015;171:530-8.
91. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363;7:640-652.
92. De Vita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970; 73:891-895.
93. Klimo P, Connors JM. MOPP/ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985; 3:1174-82.
94. Bonadonna, G. Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease. The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 1982; 42:4309-4320.
95. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009; 10;27:805-811.
96. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. In *Mayo Clinic Proceedings Elsevier* 2015;(90)11:1574-1583.
97. Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):534-545.
98. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993;341(8852):1051-1054.
99. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al: Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21:3431-3439.
100. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, et al. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Advances in hematology* 2010;11:1-12
101. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2010;51(9):1337-1343.
102. Gallamini A, Patti C, Viviani S, 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. *Br Jour Hematol* 2001 ;152:551-560.

103. Karaçavuş S. Onkolojik Hastalarda Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde PET: Teknik Standartlar ve Tuzaklar, Nucl Med Semin 2021;7:132-138
104. Karapolat İ. Akciğer Kanserinde Tedavi Yanıtını Değerlendirmede FDG PET/BT Görüntüleme. Nucl Med Semin 2018;4:43-51
105. Güç Z.G., Turgut B, Avcı A, Alacacioglu A, Cengiz F, Kalender M.E.; Predicting pathological response and overall survival in locally advanced gastric cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: the role of PET/computed tomography, Nucl Med Commun; 2022 Jan 17
106. Cruz-Jentoft AJ et al (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 48(1):16–31
107. Michael p. Chu, Journal of Cachexia, Sarcopenia and muscle 2017;8:298-304
108. Se-Il Go, Mi Jung Park, Haa-Na Song, et al. Prognostic impact of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle 2016; 7: 567–576
109. Hânah N. Rier, Hardjit Kharagjitsing, Joost van Rosmalen, JLA van Vugt, Peter E. Westerweel, Eva de Jongh, Mark Kock & Mark-David Levin Prognostic impact of low muscle mass and low muscle density in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia & Lymphoma, 61:7, 1618-1626
110. Utku Iltar, Hasan Sözel, Yıldız Kılar Sözel, Ünal Ataş, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Funda Aydın & Levent Undar. Prognostic impact of the psoas muscle index, a parameter of sarcopenia, in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximabbased chemoimmunotherapyLeukemia & Lymphoma, 62:5, 1098-1106
111. Morgan GJ, Davies FE, Linet M. Myeloma aetiology and epidemiology. Biomed Pharmacother 2002;56:223-234.
112. Matta GM, Battaglio S, Dibello C, et al. Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. Clin Cancer Res 2007; 13:5348.
113. Evaluation of Sarcopenia with F-18 FDG PET/CT and relation with disease outcomes in patients with multiple myeloma; Eur J Cancer Care (Engl) 2020 Nov;29(6):e13318.