



T.C.
ON DOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HODGKİN LENFOMALI HASTALARIN 18FDG PET/CT
SONUCUNUN DELTA SUVMAX VE DEAUVILLE SKORUNA
DAYALI RETROSPEKTİF OLARAK PROGNOZ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ONUR ŞAHİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2022



T.C.
ON DOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HODGKİN LENFOMALI HASTALARIN 18FDG PET/CT
SONUCUNUN DELTA SUVMAX VE DEAUVILLE SKORUNA
DAYALI RETROSPEKTİF OLARAK PROGNOZ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur ŞAHİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Engin KELKİTLİ

SAMSUN 2022

TEŞEKKÜR

Değerli tez danıőmanım Prof. Dr. Engin Kelkitli'ye, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ramis olak'a, Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, her konuda yardım ve destekleri için değerli hocam Prof. Dr. Melda Dilek'e, Prof. Dr. Fevziye Canbaz Tosun'a, Dr. Furkan Burkay Aydın'a, Dr. İbrahim Tiken'e ve en büyük destekçim olan aileme ve tüm görev arkadaşlarıma teşekkür ederim.

En güzel anlarımı en güzel yapan biricik eşim Belkis Meryem Feldmann'a da ayrıca teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr. Onur Şahin



BEYAN

“Hodgkin Lenfomalı hastaların 18FDG PET/CT sonucunun delta suvmax ve deauville skoruna dayalı retrospektif olarak prognoz değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Onur şAHİN
SAMSUN, 2022

ÖZET

Giriş-Amaç: Hodgkin Lenfoma (HL) hastalarının tanı, tedavi seçiminde ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde Pozitron Emisyon Tomografi (PET) kullanılmaktadır. Bu çalışmada, PET'in Hodgkin lenfoma'da deauville kriterleri ve suvmax değişimleri (Δ SUVmax) incelenmiş olup, hastalığın uzun dönem klinik sonuçlarına katkısı araştırılmıştır.

Hastalar ve metot: 2012 ile 2019 yılları arasında Hodgkin Lenfoma (HL) tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri, risk faktörleri, tedavi öncesi evreleme (PET0), kemoterapi sonrası interim (PETint) ve tedavi sonu (PETend) PET sonuçları; başlangıç, ara ve tedavi sonu deauville skorları ve standardize edilmiş maksimum tutulum (SUVmax) değerleri, tedavi yanıtları ile uzun dönem sonuçları irdelendi.

Bulgular: Çalışmamızda HL tanısı alan toplam 74 hasta dahil edildi. PET görüntülemelerine göre hastalar tedaviye yanıtlı (Deuville negatif) ve kısmi yanıt ya da tedavi başarısızlığı (Deauville pozitif) olarak iki gruba ayrılmıştır. Ara PET görüntülemesine göre bu iki grubun PFS'leri karşılaştırıldığında; Deauville negatif hastalarda PFS $91,75 \pm 5,37$ ay, bununla birlikte Deauville pozitif hastalarda bu sürenin $50,57 \pm 15,59$ ay olduğu saptanmıştır. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,008$). Δ SUVmax (Int) için kesim değeri önceki çalışmalarda belirlendiği üzere %66 ve %77, DeltaSUVmax(end) için ise %73 olarak alınmıştır. Kesim değeri Δ SUVmax(int) için %66 olarak alındığı takdirde Δ SUVmax(Int) ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p= 0,016$).

Sonuç: Önceki çalışmalar ışığında Δ SUVmax HL için sağlam ve bağımsız bir prognostik faktör olarak görünmektedir,

ABSTRACT

Retrospective Prognosis Evaluation of 18FDG PET/CT Results of Patients with Hodgkin's Lymphoma According to Delta Suvmax and Deauville Score

Introduction-Aim: Positron Emission Tomography (PET) is used in the diagnosis, treatment selection and treatment response evaluation of Hodgkin Lymphoma (HL) patients. In this study, deauville criteria and suvmax changes (SUVmax) of PET in Hodgkin lymphoma were examined and the contribution of PET to the long-term clinical outcomes of the disease was investigated.

Patients and Methods: Patients diagnosed with Hodgkin Lymphoma (HL) between 2012 and 2019 were included. Demographic data of patients, risk factors, pre-treatment staging (PET0), post-chemotherapy interim (PETint) and end-of-treatment (PETend) PET results; Deauville scores at baseline, intermediate and end of treatment, and Standardized maximum uptake (SUVmax) values, treatment responses and long-term results were evaluated.

Results: A total of 74 patients diagnosed with HL were included in our study. According to PET images, patients were divided into two groups as responding to treatment (Deuville negative) and partial response or treatment failure (Deauville positive). When the PFSs of these two groups were compared according to the intermediate PET imaging; It was found that PFS was 91.75 ± 5.37 months in Deauville-negative patients and 50.57 ± 15.59 months in Deauville-positive patients. This difference was found to be statistically significant ($p= 0.008$). The cut-off value for Δ SUVmax (Int) was 66% and 77%, as determined in previous studies, and 73% for Δ SUVmax (End). As summarized in Table 19, if the cut-off value is taken as 66% for Δ SUVmax (Int), a statistically significant relationship was found between Δ SUVmax (Int) and PFS ($p= 0.016$).

Conclusion: Based on previous studies, Δ SUVmax appears to be a robust and independent prognostic factor for HL.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	2
2.3. Patogenez.....	3
2.4. Sınıflama.....	3
2.5. Klinik Özellikler	4
2.6. Tanı	4
2.7. Evreleme	5
2.8. Prognoz	7
2.9. Tedavi	8
2.9.1 Erken evre iyi prognostik tedavisi.....	9
2.9.2. Erken evre kötü prognostik tedavisi.....	9
2.9.3. İleri evre tedavisi.....	9
2.9.4. Nüks-refrakter hastalık tedavisi	10
2.10. Görüntüleme	11
2.10.1. Temel görüntüleme teknikleri	11
2.10.2. FDG-PET	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Bireyler	16
3.2. Amaç.....	16
3.3. Dışlama Kriterleri	16
3.4. Klinik Değerlendirme	16
3.5. İstatiksel Değerlendirme	18
3.6. Etik Kurul Araştırma İzni	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ	45
EKLER	51

Ek.1. Etik Kurul.....	51
Ek.2. Orijinallik Raporu.....	52



SİMGE VE KISALTMALAR

ABVD	: Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
ADC	: Antikor İlaç Konjugatı
AHCT	: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli
ASCT	: Autologous Stem Cell Transplantation
BEACOPE	: Siklofosamid, Doxorubisin, Etoposid, Prednizolon, Prokarbazin, Vinkristin
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CHL	: Klasik Hodgkin lenfoma
DC	: Deauville Kriterleri
EBV	: Ebsteinn-Barr Virüs
EORTC	: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer
FDG PET	: Fluodeoxyglukoz Pozitron Tomografi
GSHG	: German Hodgkin Study Group
GY	: Gray
HIV	: Human İmmun Yetmezlik Virüsü
HL	: Hodgkin Lenfoma
IPS	: Uluslararası Prognostik Skor
LPHL	: Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma
MMAE	: Monometil-Auristatin E
MOPP	: Mekloreタミン, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizolon
MRİ	: Manyetik Resonance Imaging
MSHL	: Mikst Selüler Hodgkin Lenfoma
MTR	: Mediasten Toraks Oranı
MTV	: Metabolik Tümör Hacmi
NLPHL	: Nodüler Lenfosit Predominant Lenfoma
NSHL	: Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
OS	: Genel Sağ Kalım
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/CT	: Pozitron Emisyon Tomografi/ Bilgisayarlı Tomografi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
SUV	: Standardize Edilmiş Maximum Tutulum
TTP	: Progresyona Kadar Geçen Süre

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Klasik Hodgkin Lenfoma ve NLPHL antijen ekspresyonları	4
Tablo 2. Lugano (Düzenlenmiş Ann Arbor) sınıflaması.....	6
Tablo 3. Uluslararası Prognostik Skor (IPS)	7
Tablo 4. EORTC* ve GSHG** sınıflandırma puanlarındaki risk faktörleri.....	8
Tablo 5. Deauville skor ve kriterleri.....	13
Tablo 6. Hastaların yaşları, genel ve cinsiyete göre dağılımı	20
Tablo 7. Lugano Sınıflaması	22
Tablo 8. Ekstranodal hastalık	22
Tablo 9. Bazal, ara ve tedavi sonrası ortalama SUVmax değerleri.....	23
Tablo 10. Erken ve ileri evre hastaların ortalama SUVmax değerleri	24
Tablo 11. IPS ile SUVmax ilişkisi	25
Tablo 12. Deuville (ara değerlendirme) ile PFS ilişkisi	26
Tablo 13. Deuville (tedavi sonu) ile PFS ilişkisi.....	27
Tablo 14. Ara ve tedavi sonrası ortalama Δ SUVmax değerleri	28
Tablo 15. Erken ve ileri evre hastaların ortalama Δ SUVmax değerleri.....	28
Tablo 16. IPS ile Δ SUVmax ilişkisi.....	29
Tablo 17. Δ SUVmax ile PFS ilişkisi	32
Tablo 18. Δ SUVmax ile OS ilişkisi.....	33
Tablo 19. Δ SUVmax ile PFS ilişkisi-2.....	34
Tablo 20. Δ SUVmax ile OS ilişkisi-2	36
Tablo 21. Progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler.....	37
Tablo 22. Kümülatif progresyon gelişmeme oranları.....	38
Tablo 23. Ortalama sağkalımı etkileyen faktörler	38
Tablo 24. Kümülatif sağkalım oranları	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Histolojik alt tipler	21
Şekil 2. Ann Arbor evreleme sistemine göre hastaların evreleri	21
Şekil 3. IPS riskine göre hastaların dağılımı.....	23
Şekil 4. Deuville (ara değerlendirme) ile PFS ilişkisi.....	26
Şekil 5. Deuville (tedavi sonu) ile PFS ilişkisi	27
Şekil 6. Δ SUVmax (Int) için ROC analizi	29
Şekil 7. Δ SUVmax (Int) ile PFS ilişkisi	30
Şekil 8. Δ SUVmax (End) için ROC analizi	31
Şekil 9. Δ SUVmax (End) ile PFS ilişkisi	32



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hodgkin lenfoma (HL), ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı iki modlu bir eğri gösteren, tedavi edilebilir bir malignitedir(1). Hodgkin lenfoma, tümör mikroçevresinde sayıca az malign hücre ve daha çok immün efektör hücre ile karakterize bir B hücreli lenfomadır. HL insidansı ergenlerde ve genç erişkinlerde en yüksektir, ancak HL yaşlı bireyleri de etkileyebilir. Tanı, bir lenf nodu biyopsisinden alınan dokunun histolojik ve immünohistokimyasal analizlerine dayanır(2).

Batı ülkelerinde yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 3 yeni vaka insidansı ile Hodgkin lenfoma en sık görülen lenfomalardan biridir. Vakaların yaklaşık %95'i hastalığın klasik formuna aittir, kalan %5'i ise nodüler lenfosit predominant HL'yi (NLPHL) temsil eder. Histolojik resimdeki ve hücresel bileşimdeki farklılıklara dayalı olarak, klasik HL ayrıca nodüler skleroz, mikst hücreli, lenfositten yoksun ve lenfositten zengin formlara bölünmüştür. Klasik HL'de, tümör hücreleri Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) hücreleri olarak adlandırılırken, NLPHL'de LP (lenfosit predominant) hücreleri olarak adlandırılırlar(3).

Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/CT), HL için önemi büyüktür. Hem evrelemede hem de yanıt değerlendirilmede kullanılır(4).

Bu çalışmanın amacı HL tanılı hastalarda Pozitron emisyon tomografisinin(PET), uzun dönem klinik sonuçları öngörmedeki değeri araştırıldı. Başlangıç, ara değerlendirme ve tedavi sonrası PET Suvmax değerleri Deauville skorları ile karşılaştırıldı. Hastaların klinik prezentasyonları, laboratuvar bulguları, prognostik faktörleri, PET görüntüleri retrospektif inceleyerek son yıllarda hastalık sonuçlarındaki değişiklikleri gözden geçirmek planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Hodgkin hastalığı ile ilgili ilk tanımlamalar, bir İngiliz patolog olan Thomas Hodgkin tarafından yapılmıştır. 1832 yılında lenfadenopatisi ve splenomegalisi olan hastalardan oluşan bir otopsi vaka serisini tanımlamıştır. Fakat bunun B hücrelerinden kaynaklanan bir malignite olarak anlamamız 1990'ların sonlarına kadar mümkün olmamıştır(5).

Maligniteler arasında birkaç dikkate değer özelliğe sahiptir. Genç yaşta sık görülür. B lenfositlerinden köken alır ve büyük *multinuclear* (çok çekirdekli) malign hücrelerden (Hodgkin ve Reed Stenberg hücreleri) oluşur. Hasta ileri metastaz ile başvurursa bile yüksek kür oranı vardır. Klasik HL (KHL); nodüler sklerozan HL (NSHL), lenfositten zengin HL (LZHL), mikst selüler HL (MSHL), ve lenfositten fakir HL (LPHL) olmak üzere dört alt tip içerir. Daha nadir olarak da KHL'dan daha farklı olan daha az sıklıkla görülen Noduler Lenfosit Predominant HL (NLPL) görülmektedir(2).

HL'nin evrelemesi, uygun tedavi seçimi için önem taşımaktadır. Hastaları nüks açısından yüksek veya düşük risk olarak ayırmak için prognostik belirteçler belirlenmiştir. Bu belirteçler pozitron emisyon tomografisi ile birlikte geliştirilmiştir. Erken evredeki Hodgkin lenfomalı hastalar daha az yoğun kemoterapi kürlerini ve sonrasında hastalık görülen bölgelere radyoterapi (IFRT) içeren kombine terapileri alırlar. İleri evre Hodgkin lenfomalarda, yalnızca seçilmiş vakalarda kullanılan radyoterapi ile genellikle daha uzun süreli kombinasyon kemoterapisi verilir. Nüks veya refrakter hastalıkta, kurtarma kemoterapisini takiben *high* doz tedavi ve olog kök hücre nakli yapılır. Nakli başarısız olan hastalar için brentuksimab vedotin ile tedavi yaklaşımları seçilmektedir(6).

2.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Genel insidans HL için düşüktür. Avrupa kökenli popülasyonlarda ortalama yıllık yaşa göre düzeltilmiş insidans 100.000 bireyde ~ 2-3'tür. Buna rağmen genç erişkinlerde sık teşhis edilen malignitelerden biridir. Avrupa popülasyonunda, HL 15-35 yaş aralığındaki adölesanlar ve genç yetişkinler arasında daha sık görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan biraz daha yüksek insidansla ortaya çıkar. Özellikle genç

yetişkin yaş grubunda HL gelişme riski ekonomik olarak gelişmiş bölgelerde daha yüksektir ve düşük gelirli bölgelerde zaman içinde ekonomik gelişme ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Tarihsel olarak, genç yetişkin popülasyonunda HL gelişme olasılığı, kardeşlerin sayısı ile ters ilişkilidir. Bunun nedeni olarak erken çocukluk döneminde spesifik enfeksiyonlara veya genel olarak mikroorganizmalara maruz kalmama nedeniyle duyarlılığın arttığını ve muhtemelen normal immün yanıt olgunlaşmasını etkilediğini düşünülmektedir(2).

2.3. Patogenez

HL, nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma ve klasik Hodgkin lenfoma olmak üzere ikiye ayrılır. Her ikisinin temel özelliği, malign hücrenin, tümör kütlelerinin sadece %1'ini oluşturmasıdır. Kalan büyük kısmı, farklı hücre tiplerinin bir karışımına sahip bir hücresel infiltrat içerir. Bu benzerliklere rağmen, NLPHL ve klasik HL'nin kliniği, köken aldığı hücre ve moleküler düzeyde patogenezi farklıdır. NLPHL'deki malign hücre, karakteristik çok loblu morfolojisi nedeniyle adlandırılan LP hücresi veya *pop-corn* (patlamış mısır) hücresidir. Klasik HL ise; büyük bir iki veya çok çekirdekli hücre olan Reed–Stenberg hücresinin ve birlikte HRS (Hodgkin ve Reed Stenberg) hücreleri varlığı ile karakterize edilir (7).

2.4. Sınıflama

Hodgkin lenfoma, klasik Hodgkin lenfoma ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin olmak üzere iki ana patolojik alt tipe ayrılır. Klasik HL da kendi içinde dört gruba ayrılmaktadır: Nodüler sklerozan HL, Mikst selüler HL, Lenfositten zengin HL, Lenfositten fakir HL. NSHL; Bu form genç erişkinlerde en sık görülür ve bazen ergenlerde ve hatta çocuklarda görülür. Nadiren Epstein-Barr virüs (EBV) ile ilişkilidir. MSHL; Bu alt tip, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaşlı erkeklerde en yaygın olanıdır, ancak özellikle genç erişkinlerde ve çocuklarda da görülür. Olguların yaklaşık % 70'i EBV ile ilişkilidir. LZHL; baskın hücresel yanıtın lenfositlerden oluştuğu nadir bir alt tiptir. Olguların %40'ı EBV ile ilişkilidir. LFHL; human immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif hastalar dışında nadir görülen bir alt tiptir çoğunlukla EBV ile de ilişkilidir. NLPHL ise bunlardan daha farklı tiptir. Bir B hücre belirteci olan CD 20 ekspresyonu vardır (Tablo 1). Hastalığın gidişi, prognozu ve yaşam süresi diğer alt tiplere göre daha iyidir(8).

Tablo 1. Klasik Hodgkin Lenfoma ve NLPHL antijen ekspresyonları

Antijen	CHL	NLPHL
CD20	+	+ (>95%)
CD30	+ (>95%)	Nadir
CD15	+ (70–80%)	Nadir
Immunglobulin ekspresyon	+	-

2.5. Klinik Özellikler

Hodgkin lenfomanın birçok klinik prezentasyonu vardır. Çoğu hastada, genellikle alt boyun veya supraklaviküler bölgede genişlemiş fakat asemptomatik bir lenf nodülü saptanır. Mediastinal kitleler de siktir ve bazen rutin radyografiler sonrasında *insidental* keşfedilir. Hastalar öksürük veya nefes darlığı ile gelebilirler. Hastaların yaklaşık %25'inde sistemik semptomlar; tipik olarak yorgunluk, ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi olur. Genellikle gece terlemeleriyle ilişkili kaşıntı görülebilir(9).

KHL'li hastaların çoğu lenfadenopati ile başvurur. Yaygın olarak tutulan lenf düğüm bölgeleri; servikal, aksillar, mediastinal, supraklaviküler bölgelerdir. Farklı alt tipler arasında yer tercihinde bazı farklılıklar görülmektedir. (10) Klasik araştırmalar, hastalığın yayılmasının, lenfatik akışın fizyolojik yönünü izlediğini göstermiştir. Bu nedenle mezenterik veya epitrokleer lenf düğümleri nadiren etkilenir(11). En sık görülen ektranodal bölgeler akciğer, karaciğer ve kemiktir(12).

2.6. Tanı

HL'nin değerlendirilmesi ve ilk tetkiki için, panel genel olarak eksizyonel lenf nodu biyopsisinin yapılmasını önerilir, ancak tanısal ise *Tru-cut* iğne biyopsisi yeterli olabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisine dayanan bir tanısal değerlendirme, immünohistokimya ile kombinasyon halinde, uzman bir hematopatolog veya sitopatolog tarafından HL'nin tanısal olduğuna karar verebilir. Fakat bu kullanımın tercih edilmediği bilinmelidir. CHL için CD3, CD15, CD20, CD30, CD45, CD79a ve PAX5 için immün boyama önerilir. CHL'nin Reed-Sternberg hücreleri, tüm hastalarda CD30'u ve çoğu hastada CD15'i eksprese eder; genellikle CD3 ve CD45 için negatiftirler. CD20, hastaların %40'ından azında saptanabilir(13).

Klasik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizleri, neoplastik hücrelerin azlığı nedeniyle sıklıkla yanlış negatif sonuç verdiği için, B hücre klonalitesi için moleküler çalışmalar genellikle HL tanısını koymak için gerekli değildir(14).

2.7. Evreleme

HL'nin optimal yönetimi; muayene, laboratuvar testleri ve radyografik görüntülemelerle belirlenen hastalık yayılımını tespit edilmesine dayanır. Tablo 2'de özetlenen mevcut 2014 "Lugano" evreleme sistemi tarihsel *Ann Arbor* sınıflandırmasının bir iyileştirmesidir(15).

Daha iyi tedavi planlaması için hastalar alt gruplara ayrılmaktadır. İki farklı yaklaşım mevcuttur. Bunlardan biri, sınırlı evre veya ileri evre hastalığı olan iki alt gruba ayırmıştır. Diğer yaklaşımda ise hastalar sınırlı evre hastalığın daha da bölündüğü alt gruplara ayrılmıştır(16).

Erken evre iyi prognostik (olumsuz faktörlerin olmadığı evre I-II); erken evre kötü prognostik (geniş mediastinal adenopati, birden fazla tutulmuş nodal bölge, B semptomları, ektranodal tutulum veya önemli ölçüde yüksek eritrosit sedimentasyon hızı(ESR) ≥ 50 gibi olumsuz faktörlerin herhangi biri ile evre I-II); ve ileri evre hastalık (evre III-IV)(13).

Ann arbor evreleme sisteminde; hastalar A ve B alt kategorilerde incelenir. "A" hiçbir sistemik semptom olmadığını gösterir. "B" ise açıklanamayan ateş $>38^{\circ}\text{C}$, gece terlemesi ve 6 ay içinde açıklanamayan %10'dan fazla kilo kaybını gösterir. "E" karaciğer ve kemik iliği hariç ekstralenfatik dokunun soliter tutulumunu gösterir(13). "E" Karaciğer ve kemik iliği hariç ekstralenfatik dokunun lokalize, soliter tutulumunu gösterir (15).

Tablo 2. Lugano (Düzenlenmiş Ann Arbor) sınıflaması

Evre	Tanım
I	Tek bir lenf nodu bölgesinin veya lenfoid yapının tutulumu (örn. Dalak, timus, Waldeyer halkası)
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu
III	Diyaframın her iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinin veya lenfoid yapıların tutulumu
III-1	Dalak, dalak hilar düğümleri, çölyak düğümleri veya portal düğümlerle sınırlı subdiafragmatik tutulum
III-2	Subdiafragmatik tutulum, paraaortik, iliak veya mezenterik düğümlerin yanı sıra III 1'deki yapıları içerir
IV	“E” olarak belirtilenin ötesinde ektranodal alan (lar) ın katılımı
	Herhangi bir yerde birden fazla ektranodal depozito
	Herhangi bir karaciğer veya kemik iliği tutulumu
A	Semptom yok
B	Evreleme araştırmasından önceki 6 ay boyunca vücut ağırlığının >% 10'unda açıklanamayan kilo kaybı
	Bir önceki ay boyunca > 38 ° C sıcaklıkta açıklanamayan, kalıcı veya tekrarlayan ateş
	Bir önceki ay boyunca tekrarlayan sıvı sıkılaşma gece terlemeleri
E	Karaciğer ve kemik iliği hariç, ekstralenfatik dokunun lokalize, soliter tutulumu

2.8. Prognoz

Prognostik faktörlerin ve risk gruplarının tanımı için hala fikir birliği yoktur (17). Erken evre hastalığı (evre I-IIA) olan hastalar için prognoz mükemmeldir ve birçok çalışmada genel sağkalım %90'ı aşar. İleri evre hastalıkta, genel sağkalım %75-%90'dır(18).

Klinik ve laboratuvar parametreleri farklı prognostik skorlama sistemlerinde birleştirilmiştir. Sınırlı evre hastalığı olan hastalar, *German Hodgkin Study Group* (GSHG) ve *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*(EORTC) tarafından bazı küçük farklılıklarla tanımlanan risk faktörlerinin varlığına göre tablo-4'te belirtildiği gibi geleneksel olarak iyi prognostik/kötü prognostik olarak gruplara ayrılır(19).

Uluslararası Prognostik Skor (IPS), ileri evre hastalığı olan hastalarda tedaviyi yoğunlaştırmak ya da tedaviyi azaltmak için geliştirilmiştir (tablo 3). Birkaç çalışmada ilk tanı anındaki IPS skoruna göre tedavi stratejilerini uyarlamaktadır (IPS 0-2 ve 3-7), ancak hastaların IPS skoruna göre ayrılması hala deneysel bir yaklaşımdır. Buna karşılık, Hodgkin lenfoma'nın; erken evre iyi prognostik, erken evre kötü prognostik ve ileri evre hastalığa bölünmesinin üç seviyeli şeması, riske uyarlanmış tedaviyi uyarlamak için hala en sağlam bir araçtır(20).

Tablo 3. Uluslararası Prognostik Skor (IPS)

Serum albumin < 4gr/dL
Hemoglobin <10.5 g/dL
Erkek cinsiyet
Evre 4 hastalık
Yaş ≥ 45 yıl
Beyaz küre sayısı > 15.000/ mm ³
Lenfosit sayısı < 600 / mm ³ ya da lökosit sayısının %8'inden az

* Her bir özelliğin bulunması 1 puandır.

Tablo 4. EORTC* ve GSHG** sınıflandırma puanlarındaki risk faktörleri

Risk faktörleri	Evre (Ann Arbor)			
	1A, 1B,2A	2B	3A, 3B	4A,4B
Yok	Erken iyi prognostik		İleri evre	
≥3* (4**) nodal bölge	Erken kötü prognostik		İleri evre	
Yüksek Eritrosit sedimentasyon hızı	Erken kötü prognostik		İleri evre	
Yaş >50 yıl	Erken kötü prognostik		İleri evre	
Büyük mediastinal kitle	Erken kötü prognostik	İleri evre		
Ekstranodal hastalık	Erken kötü prognostik	İleri evre		

2.9. Tedavi

Hem Kuzey Amerika'da hem de Avrupa'da sınırlı evreli HL tedavisine yönelik en yaygın olarak kullanılan yaklaşımlar, kemoterapinin bir başlangıç evresini ve ardından radyasyon terapisinden oluşan bir konsolidasyon evresini içerir. Tedavi, genellikle risk sınıflı tedavi olarak adlandırılan üç aşamalı bir sisteme dayandığında, aynı yaklaşım genellikle iyi prognostik sınırlı evre hastalığı olan hastalarda önerilir, ancak kötü prognostik sınırlı evre hastalığı olan hastalarda uzun süreli kemoterapi, tipik olarak dört döngü, konsolidasyon radyoterapiden önce kullanılır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da sınırlı evreli NLPHL tedavisine yönelik kılavuzlar, oldukça lokalize hastalığı (evre IA) olan hastaların yalnızca radyasyonla tedavi edilebilmeleri dışında, genellikle cHL için olanlarla benzerdir (16).

2.9.1 Erken evre iyi prognostik tedavisi

GHSg, 10 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) için optimal tedavi olarak iki döngü doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) ve “*involved- field radiotherapy*” (IFRT) 20 Gray (Gy) radyoterapi önermektedir(21). GHSg HD10 çalışması, iki kür doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin dört kür ABVD kadar etkili olduğunu ve 20 Gy alan radyoterapinin 30 Gy kadar etkili olduğunu göstermiştir. 2 döngü ABVD ve ardından 20 Gy IFRT, erişkin erken dönem olumlu Hodgkin lenfomada şu anda önerilen GHSg standardıdır(22).

2.9.2. Erken evre kötü prognostik tedavisi

Günümüzde erken evre iyi prognostik HL standart tedavisi 4 kür adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin ardından 30 gray IFRT’ den oluşmaktadır (23).

Erken evre kötü prognostik Hodgkin Lenfoma'da , 4xABVD ve 30Gy radyoterapi ile uzun süreli tümör kontrolü yaklaşık %80'dir.2 kür Bleomycin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, Prednisolone, Procarbazine, Vincristine “*BEACOPESkalated*” sonrasında 2xABVD olarak yoğunlaştırılmış protokolde (2+2) tedavi denenmiş olup, erken evre kötü prognostik HL'si olan 60 yaş altı hastalarda 4xABVD'ye kıyasla 2+2'lik daha üstün tümör kontrolü sağlanmıştır. İki gruba da IFRT uygulanmıştır. 4xABVD ile karşılaştırıldığında, 2+2 rejimi, önemli sayıda hastayı kanser nüksünden ve uzun vadeli toksiteden kurtarır. Bu nedenle, erken evre unfavorable HL ≤60 olan hastalar için 2+2 rejimi standart olarak kullanılabilir(24).

2.9.3. İleri evre tedavisi

İleri evre hastalık için standart tedavi kombinasyon kemoterapisidir. ABVD, MOPP (mekloreタミン, vinkristin, prokarbazin ve prednizolon) iyi sonuçlara sahiptir (18).

İleri evre HL için FDG-PET dayalı yönetim seçeneklerinin uygulanması, tedavi sonucunu iyileştirmek için iki fırsat ortaya çıkarmıştır. Birincisi, FDG-PET görüntüleme, primer kemoterapinin sonunda radyolojik olarak saptanan rezidüel kitlelerde fibronekrotik debris ve aktif lenfoma arasında doğru bir şekilde ayırım yapabilmesi ile sağlar ve bu yaklaşım artık yaygın olarak uygulanmaktadır. Diğer bir fırsat, ileri evre HL'nin daha ileri tedavisine rehberlik etmek için tipik olarak iki kür kemoterapiden sonra interim FDG-PET taramasının kullanılmasıdır.(2)

Alman Hodgkin çalışma grubu (GHSG) tarafından geliştirilen bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prednizolon (eBEACOPP) standart tedaviye göre hastalık kontrolünde ve sağkalımında daha üstün olduğu görülmüştür (25). EscalatedBEACOPP ile başlamanın, negatif bir interim PET'ten sonra nüks oranını %10'un altına düşürebileceğini gösteren erken veriler vardır. Bu, başvuruda yüksek risk özelliklerine sahip olanlar için çekici bir yaklaşım olabilir, ancak seçici olmayan bir şekilde uygulandığında birçok hastayı aşırı tedavi etme riski vardır. Antikor-ilaç konjugatlarını içeren yeni rejimler, etkinlik ve toksisite dengesini bir kez daha değiştirebilir(26).

2.9.4. Nüks-refrakter hastalık tedavisi

Hodgkin lenfoma (HL) birinci basamak tedavi ile büyük ölçüde tedavi edilebilir olsa da, hastaların yaklaşık üçte biri birinci basamak tedaviye tam yanıt vermeyecek veya daha sonra nüks edecektir. Bu hastaların sadece %50'si geleneksel tedavilerle etkin bir şekilde kurtarılacaktır. Prognoz; özellikle kemoterapiye dirençli hastalığı olan, geçici hastalık kontrolü sağlayamayan hastalar ve yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli sonrası nüks eden hastalar için kötüdür. (27)

Nükseden veya refrakter hastalığı olan hastaların bir kısmı için, 2 randomize çalışma; kurtarma kemoterapisini ve ardından yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog hematopoetik kök hücre nakli (AHCT) tedavi standardı olarak geliştirdi. Çeşitli kurtarma programları geliştirilmiştir, ancak hiçbir seçenek çok belirgin sonuçlar vermediğinden, daha yeni denemeler bu rejimlere yeni ajanları dahil etmiştir. Benzer şekilde, radyasyon tedavisinin dahil edilmesi ektranodal hastalığı olmayan hastalarda sonuçları iyileştirebilmesine ve hastaların en az %50'sinde genel uzun vadeli hastalık kontrolü sağlanmasına rağmen, AHCT öncesi standart bir koşullandırma kemoterapisi oluşturulamamıştır (28).

Birinci ve ikinci basamak yaklaşımlarla elde edilen yüksek kür oranlarına rağmen, yüksek doz kemoterapi ve AHCT'den sonra nüks olan hastaların tedavisi için son yıllarda antikolar, küçük moleküller ve antikor-ilaç konjugatı (ADC) dahil olmak üzere çok sayıda yeni ilaç değerlendirildi. Bu ilaçlar; anti-CD30 antikoruna bağlı sentetik kemoterapötik ajan monometil-auristatin E'den (MMAE) oluşan ADC brentuximab vedotin'dir. Nükseden ve refrakter CD30 pozitif hematolojik

maligniteleri olan 45 hastayı içeren bir faz I çalışmasında etkinlik gösterildikten sonra, yüksek doz kemoterapi ve AHCT'den sonra nüksetmiş 102 HL hastası ile önemli bir çalışma yürütülmüştür. Brentuksimab vedotinin mükemmel etkinliğini ve tolere edilebilirliğini doğruladı. AHCT'den önce, AHCT'den sonra nüksetmede ve daha önce transplant olmamış hastalarda kullanımına ilişkin ek analizler, brentuximab vedotin ile ilgili umut verici bulguları genişletmektedir(29).

2.10. Görüntüleme

2.10.1. Temel görüntüleme teknikleri

Kesitsel görüntüleme (BT taraması, MR görüntüleme) öncelikle lenfadenopatiyi ve nodal tutulum paternini saptamak için kullanılır. Küçük lenf nodları malign hücreler barındırabilirken, büyük lenf nodları iyi huylu olabileceğinden, doğru lenfoma değerlendirmesinde anatomik görüntüleme sınırlıdır(30).

Boyun düğümleri aynı zamanda yaygın bir lenfomatöz tutulum bölgesidir. Ultrasonda gri skala sonografi nodal morfolojiyi değerlendirmeye yardımcı olurken, Doppler sonografi vasküler paterni değerlendirmek için kullanılır. Metastatik ve lenfomatöz lenf düğümlerini tanımlamaya yardımcı olan gri skala sonografik özellikler, boyut, şekil ve iç yapıyı (intranodal nekroz ve kalsifikasyon varlığı) içerir. Yumuşak doku ödemi ve nodal matlaşma, tüberküloz nodlarında veya daha önce ışınlanmış nodlarda görülen ek gri skala özellikleridir. Power Doppler sonografi, nodların vasküler paternini değerlendirir ve malign nodların belirlenmesine yardımcı olur(31).

2.10.2. FDG-PET

Bir glikoz analogu olan FDG ile kanser dokusunun görüntülenmesi konsepti, Warburg'un tümör hücrelerinde artan glikoliz hakkındaki gözlemlerine dayanmaktadır. PET ve lenfoma görüntüleme ile ilgili ilk rapor 1987'de Paul tarafından sunuldu ve Non-Hodgkin lenfomalı beş hastadan dördünde gama kamera kullanılarak anormal FDG tutulumu tespit edildi. FDG-PET'in lenfoma görüntüleme için mükemmel özelliklerini doğruladı. HL'li hastalarda PET, bilgisayarlı tomografide görülen tüm hastalık bölgelerini tespit etti(32).

Hodgkin Lenfoma, kendine özgü biyolojisi ve heterojen kemosenitivitesi ile diğer lenfomalardan ayrılır. Hastaların çoğu standart birinci basamak tedaviye yanıt verir ve

iyileşir, ancak bazı vakalarda hastalık nükseder veya dirençli kalır. Öngörücü/prognostik faktörler arasında PET bilgisayarlı tomografi (PET/CT) tanı anında, tedavi sırasında ve tedavi sonunda kötü prognozu olan hastaları belirlemede son derece yararlı olduğunu kanıtladı(33).

Yeni tedavi yaklaşımlarının amacı, tedaviye bağlı erken ve geç yan etkileri en aza indirirken kür oranlarını daha da iyileştirmektir. PET/CT Hodgkin lenfomanın tedavi öncesi ve tedavi sonu evrelemesi için yaygın olarak kullanılır, ancak tedavinin etkinliğinin erken tahminini sağlamak için de kullanılabilir. Bu nedenle, geçici FDG-PET, gereksiz toksisiteyi en aza indirirken iyileşmeyi en üst düzeye çıkarmak amacıyla tedaviyi bireysel hastalara göre uyarlamak için kullanılabilir(34).

Lian-Ming Wu ve arkadaşlarının çalışmasında; lenfomada kemik iliği infiltrasyonunu saptamak için kullanılan invaziv olmayan yöntemler için görüntüleme yöntemleri karşılaştırılmıştır. PET/CT, lenfomada kemik iliği tutulumu olan hastaların teşhisinde oldukça duyarlı ve spesifiktir. Tek başına *Magnetic resonance imaging* (MRI) ve PET ile karşılaştırıldığında, PET/CT lenfoma evrelemesinde çok daha önemli roller oynayabilir.

2.10.2.1. Evrelemede FDG-PET

Hodgkin hastalığında uygun tedaviyi belirlemek için doğru evreleme esastır. 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (18F-FDG PET), morfolojik kriterlerden büyük ölçüde bağımsız olan metabolik görüntüleme avantajı sunar(35).

HL hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, özellikle periferik ve torasik lenf nodlarının tespiti için nodal evreleme için yüksek duyarlılık göstermiştir. PET/CT ayrıca hem kemik iliğinde hem de diğer organlarda BT'den daha yüksek hassasiyetle ektranodal hastalık tespit ettiği gösterilmiştir(36). FDG/PET ve PET/CT'nin duyarlılığı, birincil evrelemede hem nodal hem de ektranodal hastalığı tanımlamada BT'den daha yüksektir(1).

2.10.2.2. Ara değerlendirilmede FDG-PET

Huchings ve diğerlerinin çalışmasında 2 döngü kemoterapiden sonra ara pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması, klasik Hodgkin lenfomalı (cHL) hastalarda prognostik değere sahiptir.

Uluslararası Uyum Projesi tarafından 2007 de yayınlanan bildiri Cheson ve diğerleri tarafından revize edildi. Lenfoma interim PET uluslararası çalıştayda; şu anda uluslararası standart olarak kabul edilen interim PET taramalarının görsel değerlendirmesine dayalı Deauville kriterleri (DC) olarak adlandırılan 5 puanlık bir puanlama ölçeği önerildi. Deauville kriterleri, kantitatif değerlendirmeden ziyade FDG alım varyasyonlarını azaltmak için aynı görüntü içindeki etkilenmemiş organlardaki alım ile kalıntı tutulumun karşılaştırılmasına dayanır(37). Deauville kriterleri (Tablo 4) yanıtı derecelendirmek için beş puanlık bir puanlama sistemi (Deauville puanı 1–5) içerir(38).

Tablo 5. Deauville skor ve kriterleri

Deauville skor	Kriterler
1	Alım yok
2	Mediastene eşit veya daha az alım
3	Mediastenden daha fazla, ancak karaciğerden daha az alım
4	Karaciğerden orta derecede daha yüksek alım
5	Karaciğerden belirgin şekilde daha yüksek alım

Deauville kriterleri hem referans fizyolojik karaciğer hem de mediastinal kan havuzu aktivitesini kullanarak 5 puanlı bir görsel skala oluşturur. Deauville kriterleri şu şekilde puanlanır: 1 arka plan üzerinde alım yok, $2 \leq$ mediastinal kan havuzu, $3 >$ mediastinal kan havuzu ve \leq fizyolojik karaciğer aktivitesi, 4 fizyolojik karaciğer aktivitesine kıyasla orta derecede artmış ve 5 fizyolojik karaciğer aktivitesine göre belirgin şekilde artmış olmayı ifade eder (39).

2.10.2.3. Tedavi yanıtında FDG-PET

Klasik Hodgkin Lenfoma, kendine özgü biyolojisi ve heterojen kemosenitivitesi ile diğer lenfomalardan ayrılır. Hastaların çoğu standart birinci basamak tedaviye yanıt verir ve iyileşir, ancak seçilmiş vakalarda hastalık nükseder veya dirençli

kalır. Öngörücü/prognostik faktörler arasında PET, bilgisayarlı tomografi ile tam entegre, tanı anında, tedavi sırasında ve tedavi sonunda kötü prognozu olan hastaların belirlenmesinde son derece yararlı olduğunu kanıtlamıştır(33).

PET/CT'nin klasik HL'de evreleme üzerinde tutarlı, büyük bir etkisi vardır. Hastaların yaklaşık %15-25'inde evreleme yükseltme ve hastaların bir kısmında da evreleme düşürmeye sebep olabilir. Bu da hastaların yaklaşık %10-15'inde daha gelişmiş bir tedavi grubuna geçişe yol açar(40).

Hem erken hem de ileri HL'de iki veya üç kemoterapi döngüsünden sonra gerçekleştirilen interim PET'in güçlü bir prognostik değeri olduğunu bildirmiştir (Hutchings ve diğerleri) (41).

Tedavi sonu remisyon değerlendirmesi, Hodgkin lenfoma hastalarında tek başına BT'ye göre PET/CT ile daha doğrudur. Aslında, tedavinin sonunda yapılan PET/CT, rezidüel aktif hastalığı fibrotik kitlelerden ayırt etmedeki etkinliğini %43 ila %100 duyarlılık ve %67 ila %100 özgüllükle kanıtlamıştır. Yüksek negatif tahmin değeriyle nüksü dışlamak için mükemmel bir araçtır. Pozitif prediktif değer, çalışmalar arasında %26 ila %92 arasında değişir ve kullanılan yorumlama kriterlerine bağlıdır(42). PET'in tedavi sonrası sürveyanstaki rolü tartışmalıdır ve rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar tamamlanana kadar, yanlış pozitif bulgular ve gereksiz tanısal müdahaleler ve/veya radyasyona maruz kalma riski nedeniyle rutin gözetim için PET taramaları önerilmez(43).

2.10.2.4. Suvmax, Delta suvmax

PET görüntüleme analizinde, yarı niceliksel bir veri olarak standart alım değeri (SUV), seçilen dokulardaki metabolik aktivitenin (aerobik glikoliz) derecesine işaret eder. Maksimum standartlaştırılmış alım değeri (SUVmax), ilgili bölgedeki (ROI) pikseller içindeki maksimum sayım sayısıdır(44). 18FDG'nin standartlaştırılmış alım değeri (SUV), hastalığı nicel bir şekilde tespit etmek ve değerlendirmek için kullanılan tekrarlanabilir bir ölçümdür. FDG her açıdan mükemmel bir izleyici değildir, örneğin, enflamasyon varlığında lenfomalar için düşük afinite, duyarlılığını ve özgüllüğünü etkiler(45).

Son yıllarda, temel PET değerlendirmesinde metabolik tümör hacminin (MTV) kullanımı, hali hazırda kullanılan klinik prognostik skorları tamamlamak, hastaları

nüks riskine göre daha iyi sınıflandırmak ve tedaviyi uyarlamak için teşvik edilmiştir. Kanoun ve ark. sabit SUV eşikleri ($SUV > 2.5$ ve $SUV > \% 41 SUV_{max}$) ve karaciğerin SUV max'ına dayanan eşikleri olan Hodgkin lenfomalı 59 hasta üzerinde çalışılmıştır. Yöntemler arasında önemli ölçüde farklı olan ancak hepsi prognoz ile iyi ilişkili olan cut-off'lar bulmuştur(46).

Delta SUV, PET0 ve diğer PET döngüleri arasındaki SUV max'daki yüzde değişiklik olarak hesaplanmaktadır. Hodgkin Lenfoma'da terapötik değerlendirme için 18 FDG PET/CT'nin sınırlamalarından biri, nispeten yüksek yanlış pozitif alım oranıdır. SUV max redüksiyonu (ΔSUV_{max}) ve tümör/karaciğer oranı (TLr), lenfomada yanıt değerlendirmesi için umut verici araçlardır(47).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2012 ile 2019 yılları arasında Hodgkin Lenfoma (HL) tanısı alan, tedavisi ve takipleri bu merkezde yapılmış, dosyalarına ulaşılabilen 18 yaşından büyük 74 hasta dâhil edilmiştir. PET/CT görüntülemeleri bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup PET/CT raporunda Deauville skoru belirtilmemiş olan hastalar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı ile iletişime geçilerek tekrar değerlendirilmiştir. Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonu PET/CT görüntülemeleri mevcut olup, bazı hastaların ara PET/CT sonucuna ulaşamamıştır.

3.2. Amaç

HL yetişkinlerde tedavi oranı en yüksek hematolojik malignitelerden biri olmasına karşın, hastaların %10-30'unda halen uzun vadede hastalık kontrolü sağlanamamakta ve tedaviye bağlı komplikasyon riski artmaktadır. Tedavide yanıtı dayalı tedavi stratejilerini kullanarak yan etkilerin en aza indirilmesi önemlidir. Biz bu çalışmamızda PET/CT'de ara ve tedavi sonrası FDG alımındaki (Δ SUVmax) değişikliklerin progresyonsuz sağkalımı (PFS) tahmin etmede etkinliğini araştırmayı amaçladık.

3.3. Dışlama Kriterleri

Yetersiz anamnez, laboratuvar ve PET/CT görüntülemeleri olan ve aldığı tedavi rejimlerine ulaşamayan hastalar ile takiplerine dış merkezde devam etmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Klinik Değerlendirme

Hastalar hastane elektronik bilgi yönetim sistemi ve arşiv dosyalarından retrospektif olarak incelenerek tanı ve takiplerindeki verileri belirlenen parametreler eşliğinde kaydedilmiştir.

1. Hasta cinsiyeti
2. Tanı yaşı, tanı tarihi, son vizit tarihi ve olmuşsa relaps tarihi
3. Başvuru anındaki laboratuvar değerleri

4. Histopatolojik alt tip (tanı tüm hastalarda lenf nodu biyopsisi ile konuldu ve 2008'de revize edilen WHO sınıflamasına göre histopatolojik alt tiplere göre sınıflandırıldı.)
5. Ekstranodal hastalık varlığı, Bulky Hastalık
6. Başvuruda B semptomu (sebebi bilinmeyen enfeksiyon kaynaklı olmayan 38 derece üzerinde ateş varlığı, altı ay içinde vücut ağırlığının %10'undan daha fazla olan kilo kayıpları ve geceleri olan orta (iç çamaşırı değiştirecek kadar) veya şiddetli (kıyafetlerin ve yatak örtülerinin de ıslanacağı kadar) derecede olan terlemeler)
7. Hastalığın evresi (Gözden geçirilmiş Ann Arbor evrelendirme sistemine (Lugano sınıflaması) göre hastalar erken evre iyi prognostik grup (evre I-II, risk faktörü yok), erken evre kötü prognostik grup (evre I-II, risk faktörü mevcut) ve ileri evre (evre III-IV) olarak evrelendirilmiştir.) Evre I-II hastalıkta iyi ve kötü prognostik grup EORTC (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı) kriterlerine göre belirlenmiştir. Bu kriterler hastanın yaşının 50 ve üzerinde olması veya asemptomatik olan hastalarda eritrosit sedimentasyon hızının (ESR)50 mm/sa; B semptomu olan hastalarda ise ESR'nin 30 mm/sa'nın üzerinde olması veya mediasten toraks oranının (MTR) 0,35 üzerinde olması veya nodal alan sayısının 4 ve üzerinde olmasıdır.
8. IPS (Uluslararası Prognostik skor), IPS 0-2 düşük risk, IPS 3-4 orta risk ve IPS 5-7 yüksek risk olarak belirlenmiştir.
9. Uygulanan tedaviler
10. Tedaviye yanıt (kemoterapinin son siklusundan en az 15 gün sonra yapılan tedavi sonrası PET/CT ile değerlendirildi.)
11. Başlangıç PET/CT'de seçilen en yüksek alıma sahip üç lezyonun maksimum yarı kantitatif alım değerleri (SUVmax), ara ve tedavi sonrası PET/CT'de takip edildi.
12. PET/CT'de ara ve tedavi sonrası SUVmax'taki yüzde azama ara ve tedavi sonrası Δ SUVmax olarak hesaplandı ve Δ SUVmax için eşik değerler ROC analizi kullanılarak belirlendi.
13. Deauville 1, 2 ve 3 negatif (tedaviye yanıtı), 4 ve 5 ise pozitif (kısmi yanıt ya da tedavi başarısızlığı) olarak belirlendi.

14. Ara ve tedavi sonrası Δ SUVmax verileri Deauville skorunun PFS tahmin etme etkinliği ile karşılaştırıldı.
15. PFS önceki çalışmalar gözetilerek tanı anından relapsa kadar geçen süre ya da herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak belirlendi. Benzer çalışmalardaki PFS tanımı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Cacasnovas, 2019 (48)	PFS, tanı anından ilk progresyona kadar geçen süre veya herhangi bir nedene bağlı ölüm veya son takip olarak tanımlanır
Gallamini 2014 (49)	PFS, hangisinin önce gerçekleştiğine bağlı olarak, tanıdan hastalığın ilerlemesine veya nüksetmesine veya herhangi bir nedenden dolayı ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanır
Hutchings 2005(50)	PFS, tanıdan ilk progresyon veya hastalığa bağlı ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanır
Touati 2014 (51)	PFS, tanıdan nüks veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanır

3.5. İstatiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı analiz sonuçları kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde dağılımlarıyla; sürekli değişkenlerde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle sunulmuştur.

Sürekli değişkenlerin grup içi normal dağılıma uygunluğu istatistiksel gerekliliklere göre Kolmogorov-Smirnov testi ya da Shapiro-Wilk testi ve histogram grafikleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olmadığının belirlenmesi nedeniyle iki bağımsız grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney u testi; üç ve fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle gerçekleştirilmiş olup; gruplar arası sağ kalım süreleri karşılaştırılırken Log-rank testi dikkate alınmıştır. Δ SUVmax değerlerinin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisini değerlendirebilmek üzere ROC analizi uygulanarak Δ SUVmax değerleri için kesme noktaları elde edilmiş ve bu değerlere göre hastalar iki gruba ayrılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin girişinde ve analizde IBM SPSS 24.0 paket programı kullanılmıştır.

3.6. Etik Kurul Araştırma İzni

Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.11.2022 tarih, B.30.2.ODM.0.20.08/670-705 sayılı ve 2022/453 OMU KAEK no ile onay alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamızda HL tanısı alan toplam 74 hasta incelendiğinde, hastaların %56,76'sı (n=42) erkek ve %43,24'ü (n=32) ise kadın idi. Erkek kadın oranı 1,31 idi. Hastaların yaş aralıkları incelendiğinde en küçük yaşın 18 yıl, en büyük yaşın ise 79 yıl olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalaması $40,35 \pm 16,83$ yıl idi (Tablo 6).

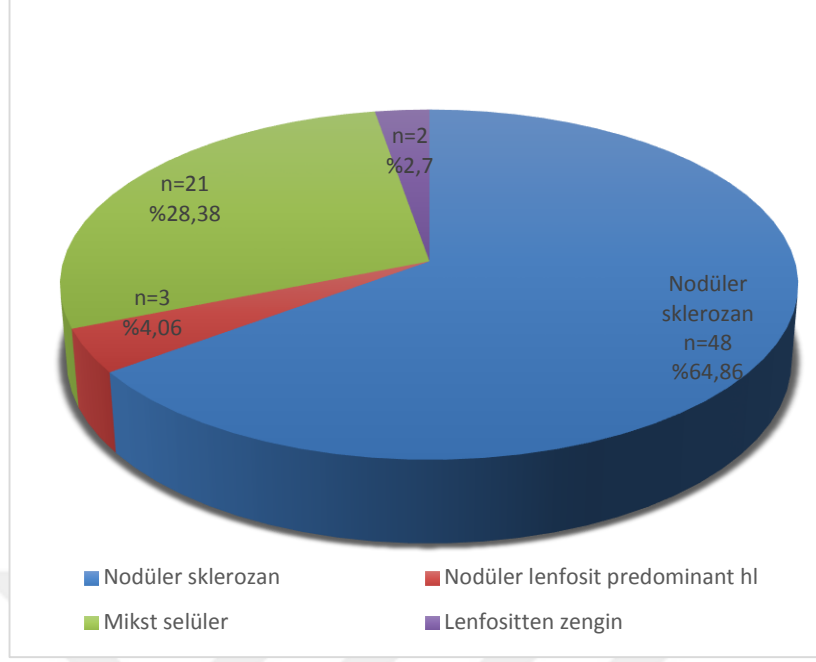
Tablo 6. Hastaların yaşları, genel ve cinsiyete göre dağılımı

		Cinsiyet		
		Erkek	Kadın	Toplam
Tanı yaşı	Sayı (n)	42	32	74
	Yüzde (%)	56,76	43,24	100,00
	Ortalama	41,79	38,47	40,35
	Standart Sapma	16,89	16,83	16,83
	Medyan	37,00	35,00	36,00
	Minimum	18,00	18,00	18,00
	Maksimum	79,00	75,00	79,00

Hastaların ortalama takip süreleri $65,17 \pm 24,90$ ay, ortanca takip süreleri ise 62,03 ay idi. Minimum takip süresi 13,77, maksimum takip süresi ise 117,30 ay idi. Hastaların %93,24'ünün (n=69) sağ olduğu, %6,76'sının (n=5) ise takiplerde vefat ettiği gözlemlendi. Vefat eden hastaların ölüm nedenlerine ise ulaşamadı.

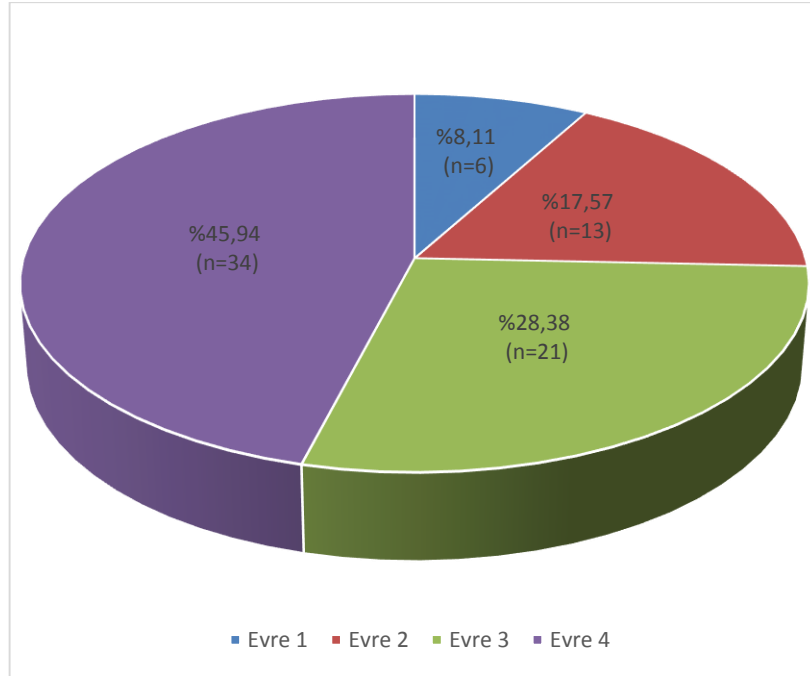
Hastaların %6,76'sı (n=5) refrakter hastalıktı. Yüzde 93,24 hastanın remisyona girdiği; ancak remisyona giren hastaların ise %21,74'ünde relaps geliştiği görüldü. Hastaların %63,51'inde (n=47) B semptomları mevcut idi. Bulky hastalık hiçbir hastada görülmedi.

Histolojik alt tipler incelendiğinde; en fazla %64,86 (n=48) oranında nodüler sklerozan HL görüldüğü, bunu %28,38 (n=21) oranında mikst selüler HL'nin takip ettiği gözlemlendi. Nodüler lenfosit predominant HL %4,06 (n=3), lenfosit zengin HL ise %2,7 (n=2) oranında görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Histolojik alt tipler

Hastalar Ann Arbor evreleme sistemine göre evrelendirildiğinde, hastaların %8,11'inin (n=6) evre 1, %17,57'sinin (n=13) evre 2, %28,38'inin (n=21) evre 3 ve %45,94'ünün (n=34) ise evre 4 hastalık olduğu görüldü (Şekil 2).



Şekil 2. Ann Arbor evreleme sistemine göre hastaların evreleri

Hastalar erken evre iyi prognostik grup (evre I-II, risk faktörü yok), erken evre kötü prognostik grup (evre I-II, risk faktörü mevcut) ve ileri evre (evre III-IV) olarak evrelendirildiğinde; hastaların %13,52'sinin (n=10) erken evre iyi prognostik grup, %12,16'sının (n=9) erken evre kötü prognostik grup, %74,32'sinin (n=55) ise ileri evre olduğu gözlemlendi (Tablo 7).

Tablo 7. EORTC ve GSHG sınıflandırma puanlarındaki risk faktörlerine göre dağılım

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erken evre iyi prognostik grup	10	13,52
Erken evre kötü prognostik grup	9	12,16
İleri evre	55	74,32
Toplam	74	100,00

Hastaların %43,24'ünde (n=32) ekstrasnodal hastalık vardı. Ekstrasnodal hastalık yerleri sıklık sırasına göre; kemik doku, kemik iliği ve akciğer şeklinde idi. Hastaların %8,1'inde birden fazla yerde ekstrasnodal hastalık mevcuttu (Tablo 8).

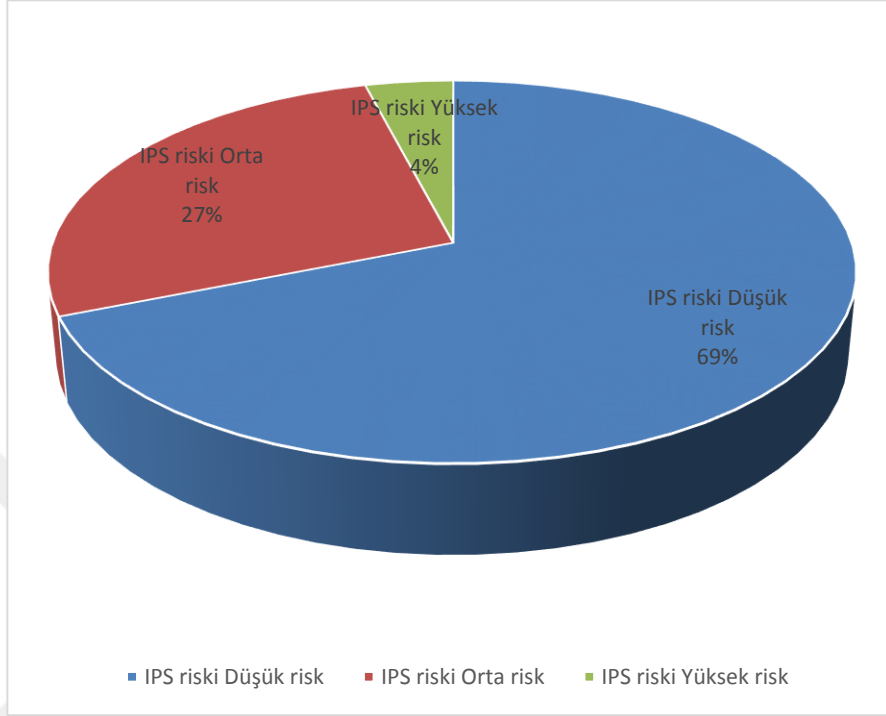
Tablo 8. Ekstrasnodal hastalık

		Sayı (n)	Yüzde ^a (%)	Yüzde ^b (%)
Ekstrasnodal hastalık	Var	32	43,24	100,00
	Yok	42	56,76	-
	Toplam	74	100,00	100,00
Ekstrasnodal hastalık	Akciğer	3	4,05	9,37
	Akciğer+Kemik iliği	1	1,35	3,13
	Kemik iliği	5	6,77	15,61
	Kemik+Kemik iliği	1	1,35	3,13
	Kemik	17	22,97	53,11
	Kemik+Kas	1	1,35	3,13
	Kemik+Plevra+Meme	1	1,35	3,13
	Kemik+Dalak+Meme	1	1,35	3,13
	Kemik+Karaciğer	1	1,35	3,13
	Karaciğer	1	1,35	3,13
	Yok	42	56,76	-
	Toplam	74	100,00	100,00

^aTüm hastalar üzerinden hesaplanmıştır.

^bEkstrasnodal hastalık var olan hastalar üzerinden hesaplanmıştır.

Hastalar IPS riskine göre değerlendirildiğinde; hastaların %68,92'sinin (n=51) düşük, %27,03'ünün (n=20) orta ve %4,02'sinin (n=3) yüksek riskli hastalık grubunda olduğu görüldü (Şekil 3).



Şekil 3. IPS riskine göre hastaların dağılımı

Hastaların tümünün bazal ve tedavi sonrası PET görüntülemesi mevcut olup, %31,1'inin (n=23) ara PET görüntülemesi mevcut değildi. Primer lezyonların bazal, ara ve tedavi sonrası ortalama SUVmaxları sırasıyla $12,10 \pm 4,90$, $2,20 \pm 1,45$ ve $2,03 \pm 1,55$ idi (Tablo 9).

Tablo 9. Bazal, ara ve tedavi sonrası ortalama SUVmax değerleri

	Sayı (n)	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
PET (0)	74	12,10	4,90	11,35	2,34	26,02
PET (Int)	51	2,20	1,45	1,78	0,72	7,04
PET (End)	74	2,03	1,55	1,67	0,41	12,33

PET (0): bazal PET görüntülemesi, PET (int): ara PET görüntülemesi, PET (End): tedavi sonrası PET görüntülemesi

Erken evre hastaların bazal, ara ve tedavi sonrası PET görüntülemelerindeki ortalama SUVmax değerlerinin sırasıyla 11,75±4,81, 1,66±0,32 ve 1,62±0,92 olduğu görüldü. İleri evre hastalarda ise bazal, ara ve tedavi sonrası SUVmax değerleri sırasıyla 12,22±4,96, 2,35±1,60 ve 2,12±1,71 idi. Erken ve ileri evre hastaların bazal, ara ve tedavi sonrası SUVmaxları birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Erken ve ileri evre hastaların ortalama SUVmax değerleri

		Evre				p ^a
		Erken evre iyi risk	Erken evre orta risk	Erken evre	İleri evre	
PET (0)	Sayı (n)	10	9	19	55	0,902
	Ortalama	9,57	14,18	11,75	12,22	
	Standart Sapma	4,28	4,35	4,81	4,96	
	Medyan	9,92	12,95	11,39	11,31	
	Minimum	3,95	8,65	3,95	2,34	
	Maksimum	16,22	21,64	21,64	26,02	
PET (Int)	Sayı (n)	4	7	11	40	0,551
	Ortalama	1,50	1,76	1,66	2,35	
	Standart Sapma	0,36	0,28	0,32	1,60	
	Medyan	1,55	1,78	1,65	1,86	
	Minimum	1,01	1,30	1,01	0,72	
	Maksimum	1,87	2,21	2,21	7,04	
PET (End)	Sayı (n)	10	9	19	55	0,428
	Ortalama	1,71	1,80	1,75	2,12	
	Standart Sapma	1,04	0,83	0,92	1,71	
	Medyan	1,54	1,64	1,62	1,80	
	Minimum	0,41	1,10	0,41	0,66	
	Maksimum	3,92	3,84	3,92	12,33	

^aMann-Whitney u testi; Erken evre ('erken evre iyi risk' ve 'erken evre orta risk' gruplarını içerir) ve ileri evre hasta grupları karşılaştırılmıştır.

IPS ile bazal, ara ve tedavi sonrası PET görüntülemelerdeki SUVmaxlar arasındaki ilişki incelenmek istenildiğinde ise IPS riski ile SUVmax değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı gözlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. IPS ile SUVmax ilişkisi

		IPS riski			p
		Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PET (0)	Sayı (n)	51	20	3	0,068
	Ortalama	11,41	12,80	19,17	
	Standart Sapma	4,40	5,30	5,62	
	Medyan	10,87	11,71	16,49	
	Minimum	2,34	3,91	15,39	
	Maksimum	21,64	26,02	25,63	
PET (Int)	Sayı (n)	36	13	2	0,414
	Ortalama	2,02	2,77	1,76	
	Standart Sapma	1,27	1,88	0,50	
	Medyan	1,63	2,03	1,76	
	Minimum	0,72	0,89	1,40	
	Maksimum	6,00	7,04	2,11	
PET (End)	Sayı (n)	51	20	3	0,323
	Ortalama	2,01	2,09	2,04	
	Standart Sapma	1,78	0,89	0,64	
	Medyan	1,48	2,11	2,11	
	Minimum	0,41	0,71	1,36	
	Maksimum	12,33	3,94	2,64	

Kruskal-Wallis testi

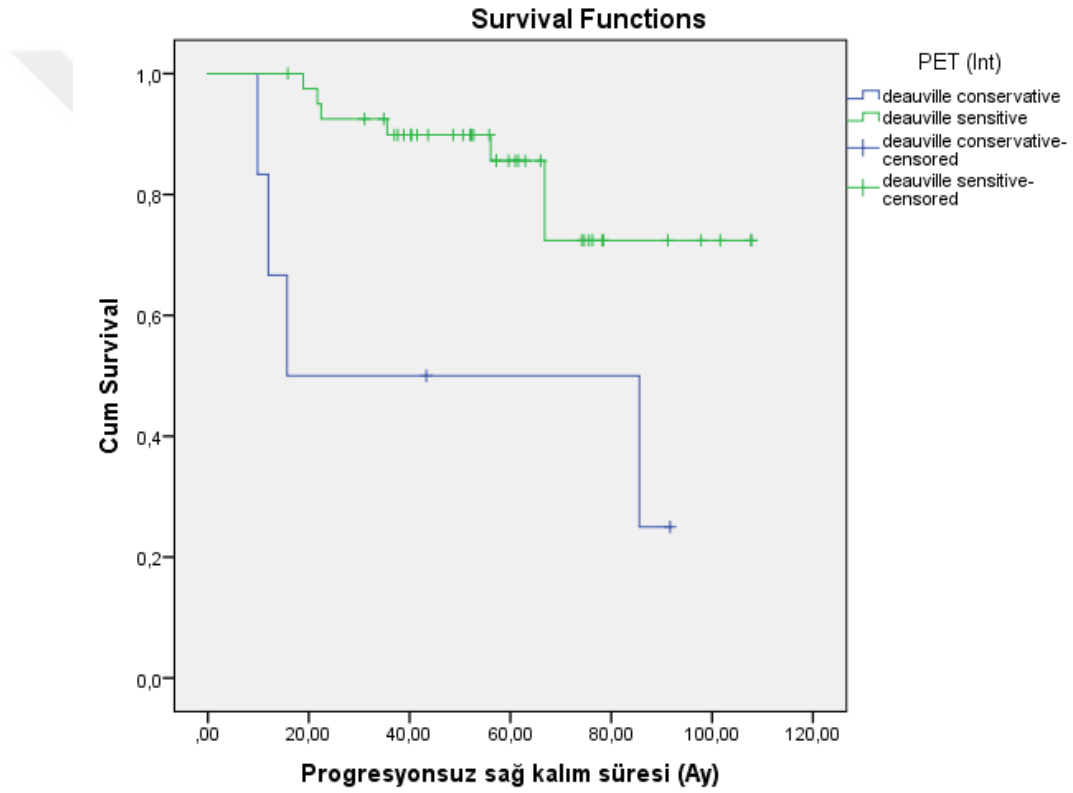
PET görüntülemelerine göre hastalar tedaviye yanıtı (Deuville negatif) ve kısmi yanıt ya da tedavi başarısızlığı (Deauville pozitif) olarak iki gruba ayrılmıştır. Ara PET görüntülemesine göre bu iki grubun PFS'leri karşılaştırıldığında; deauville negatif hastalarda PFS $91,75 \pm 5,37$ ay, bununla birlikte deauville pozitif hastalarda bu sürenin $50,57 \pm 15,59$ ay olduğu saptanmıştır. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p= 0,008$) (Tablo 12), (Şekil 4).

Tablo 12. Deuville (ara değerlendirme) ile PFS ilişkisi

		Ortalama PFS			Ortanca PFS			p
		Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
PET (Int)	Deuville pozitif	50,57	15,59	20,00-81,13	15,70	36,07	0,00-86,40	0,008
	Deuville negatif	91,75	5,37	81,23-102,27	-	-	-	

Log-rank testi

PET(int): ara PET görüntülemesi



Şekil 4. Deuville (ara değerlendirme) ile PFS ilişkisi

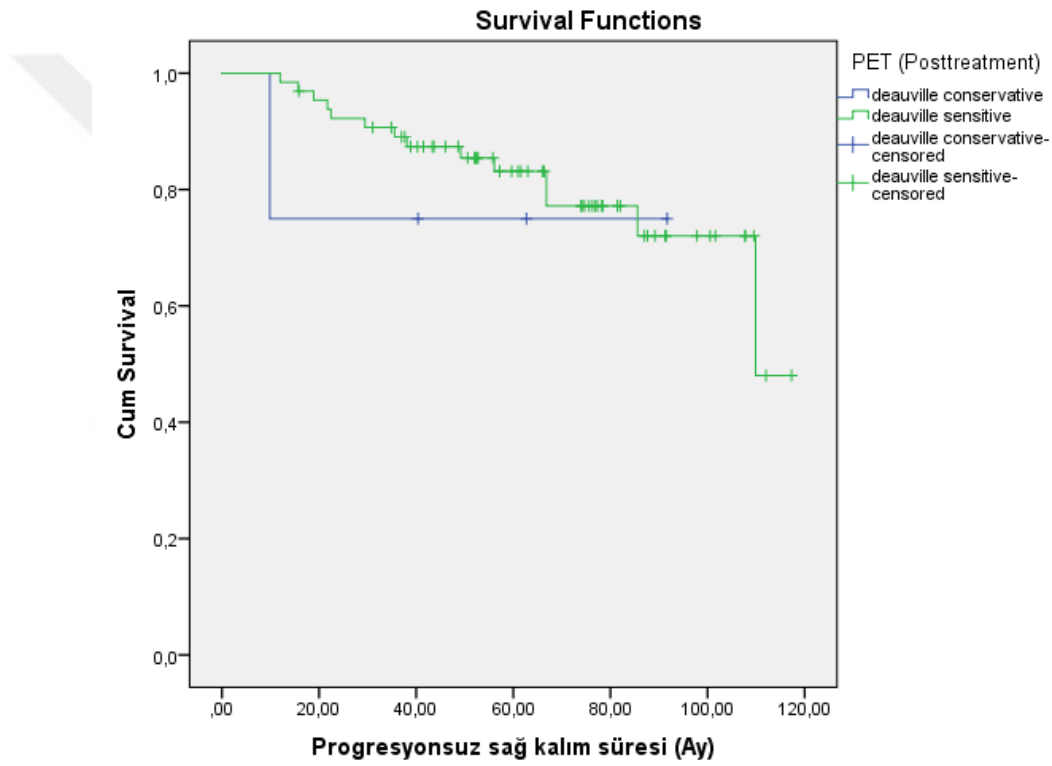
Tedavi sonunda yapılan değerlendirmeye göre Deuville negatif hastalarda PFS $96,43 \pm 4,73$ ay, Deuville pozitif hastalarda ise bu sürenin $71,21 \pm 17,72$ ay olduğu saptanmıştır. Ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (Tablo 13), (Şekil 5).

Tablo 13. Deuville (tedavi sonu) ile PFS ilişkisi

		Ortalama PFS			Ortanca PFS			p
		Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
PET (End)	Deuville pozitif	71,21	17,72	36,48-105,94	-	-	-	0,674
	Deuville negatif	96,43	4,73	87,15-105,71	109,90	-	-	

Log-rank testi

PET (End): tedavi sonrası PET görüntülemesi



Şekil 5. Deuville (tedavi sonu) ile PFS ilişkisi

Primer lezyonların ara ve tedavi sonrası ortalama Δ SUVmax'ları sırasıyla %78,52±20,23 ve %80,14±15,61 idi (Tablo 14). Erken ve ileri evre hastaların ara ve tedavi sonrası ortalama Δ SUVmax'ları arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 15).

Tablo 14. Ara ve tedavi sonrası ortalama Δ SUVmax değerleri

	Sayı (n)	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Δ SUVmax (Int)	51	78,52	20,23	86,20	2,04	96,10
Δ SUVmax (End)	74	80,14	15,61	85,00	6,00	94,50

Δ SUVmax (Int): Ara PET görüntülemesine göre SUVmax'taki yüzde azalma

Δ SUVmax (End): Tedavi sonrası PET görüntülemesine göre SUVmax'taki yüzde azama

Tablo 15. Erken ve ileri evre hastaların ortalama Δ SUVmax değerleri

		Evre				p ^a
		Erken evre iyi risk	Erken evre orta risk	Erken evre	İleri evre	
Δ SUVmax (Int)	Sayı (n)	4	7	11	40	0,731
	Ortalama	83,08	86,50	85,25	76,67	
	Standart Sapma	5,70	4,46	4,97	22,41	
	Medyan	83,95	86,50	86,50	85,55	
	Minimum	76,20	80,50	76,20	2,04	
	Maksimum	88,20	91,90	91,90	96,10	
Δ SUVmax (End)	Sayı (n)	10	9	19	55	0,390
	Ortalama	78,41	87,58	82,75	79,24	
	Standart Sapma	16,40	4,03	12,80	16,48	
	Medyan	84,00	87,20	87,20	84,20	
	Minimum	47,50	82,20	47,50	6,00	
	Maksimum	93,0	93,50	93,70	94,50	

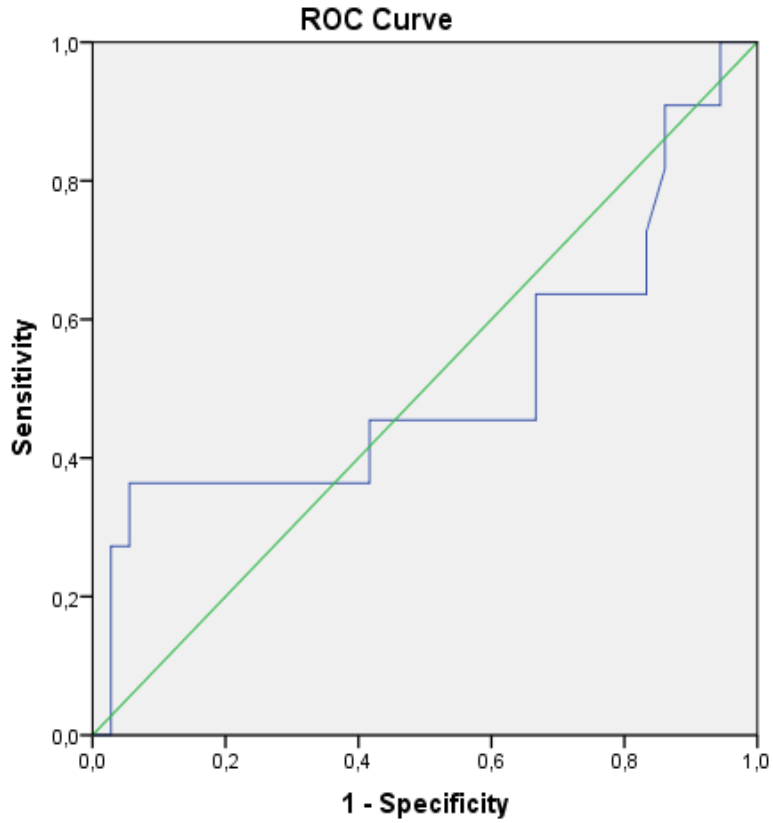
^aMann-Whitney u testi; Erken evre ('erken evre iyi risk' ve 'erken evre orta risk' gruplarını içerir) ve ileri evre hasta grupları karşılaştırılmıştır.

IPS düşük, orta veya yüksek riskli hastaların ara ve tedavi sonrası ortalama Δ SUVmax'ları Tablo 16'da özetlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 16. IPS ile Δ SUVmax ilişkisi

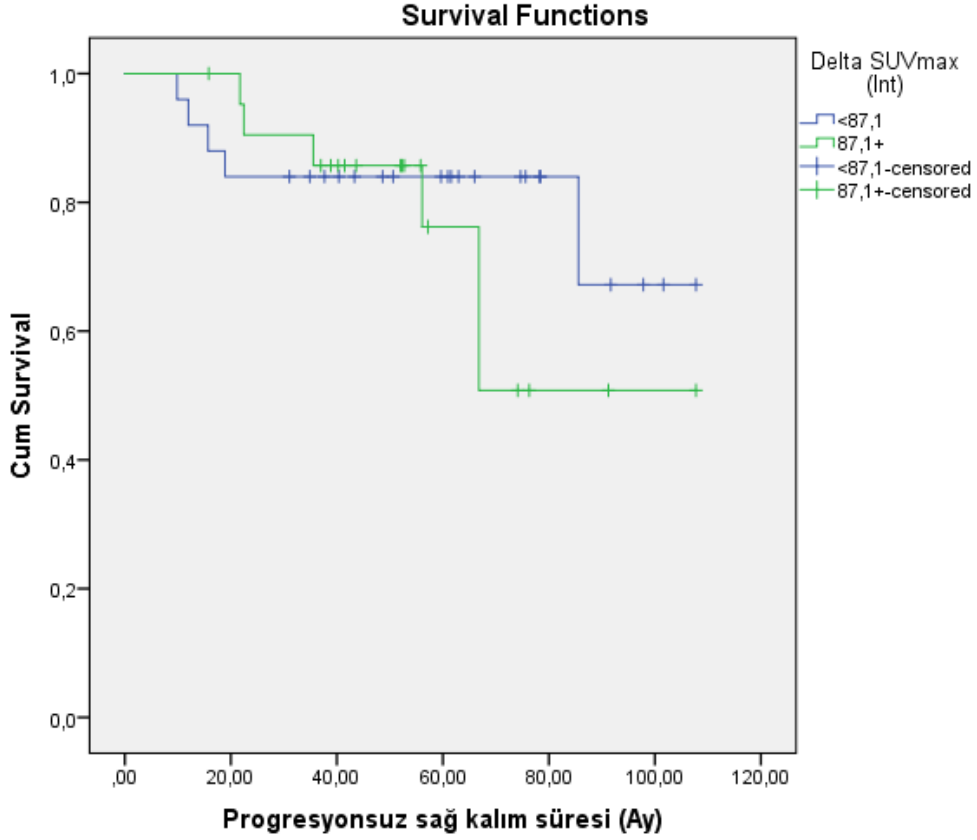
		IPS riski			p
		Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
Δ SUVmax (Int)	Sayı (n)	36	13	2	0,453
	Ortalama	79,31	74,53	90,35	
	Standart Sapma	19,43	23,66	5,87	
	Medyan	86,70	82,00	90,35	
	Minimum	2,04	10,80	86,20	
	Maksimum	95,70	96,10	94,50	
Δ SUVmax (End)	Sayı (n)	51	20	3	0,278
	Ortalama	79,43	80,52	89,77	
	Standart Sapma	17,29	11,37	5,80	
	Medyan	84,90	84,80	91,50	
	Minimum	6,00	50,10	83,30	
	Maksimum	94,30	93,60	94,50	

Kruskal-Wallis testi

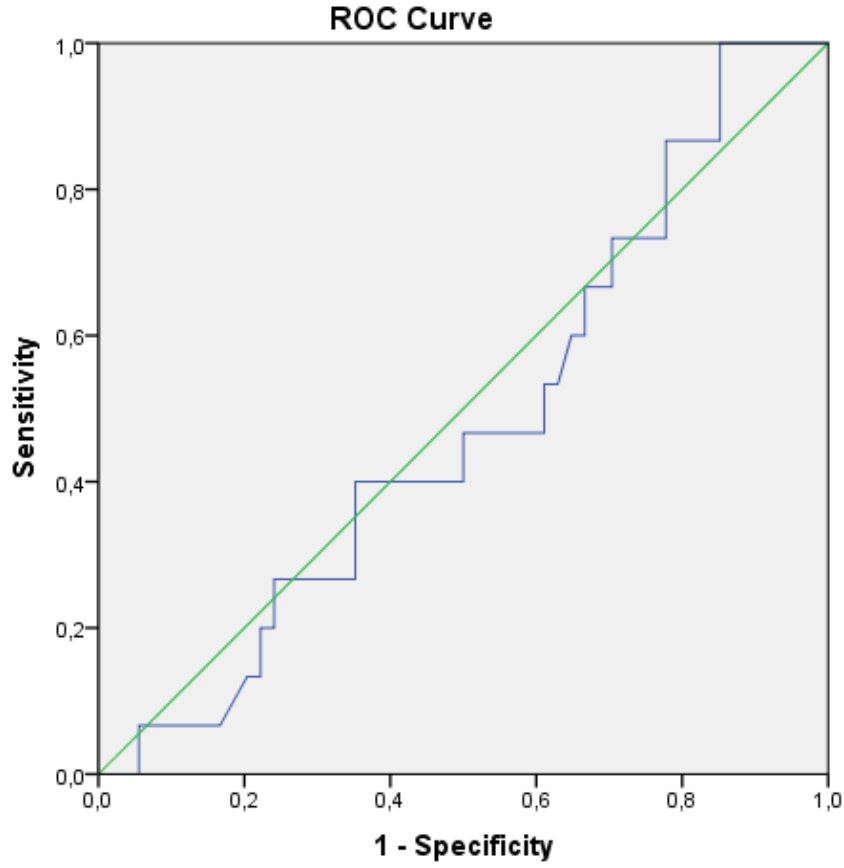


Şekil 6. Δ SUVmax (Int) için ROC analizi

Δ SUVmax (Int) için ROC analizi yapılmış olup kesim noktası %87,10 (sensivite: %45,5, spesivite: %44,4) olarak belirlenmiştir (AUC= 0,511, %95 G = 0,281-0,742, p= 0,910) (Şekil 6). Δ SUVmax (Int) ile PFS ilişkisi incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p= 0,494) (Şekil 7).

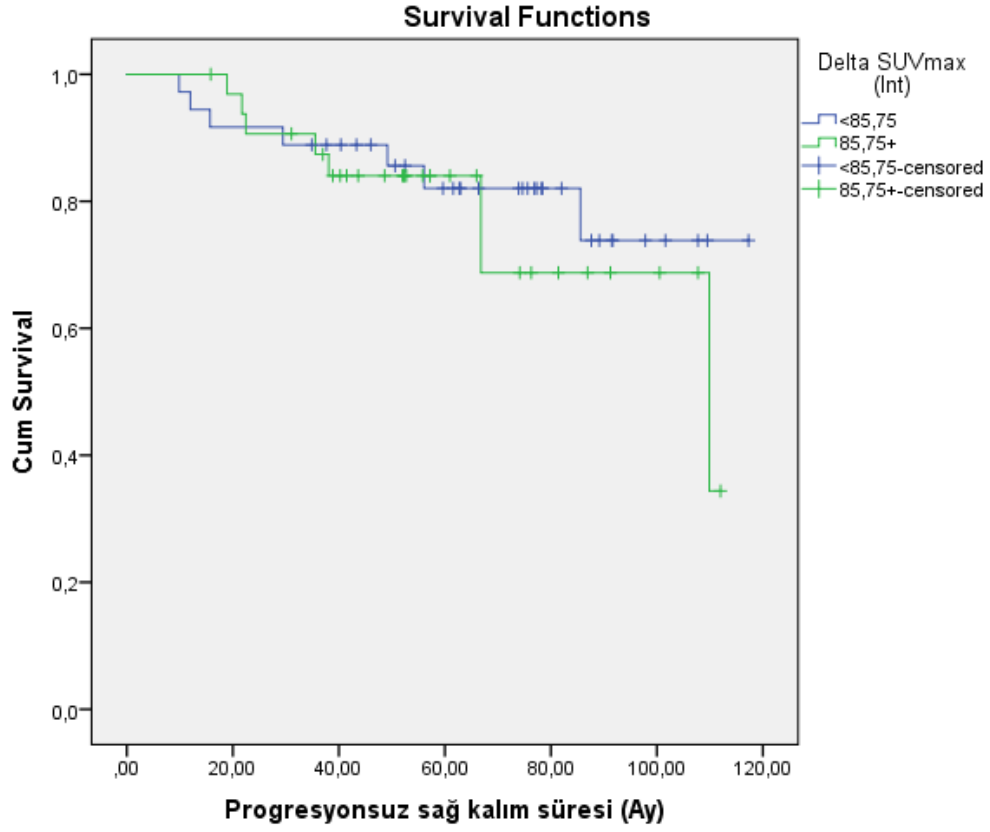


Şekil 7. Δ SUVmax (Int) ile PFS ilişkisi



Şekil 8. Δ SUVmax (End) için ROC analizi

Δ SUVmax(end) için ROC analizi yapılmış olup kesim noktası %85,75 (sensivite: %46,7, spesivite: %46,7) olarak belirlenmiştir (AUC = 0,481, %95 GA = 0.324–0.638, $p = 0.822$) (Şekil 8); ancak Δ SUVmax (End) ile PFS arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır ($p = 0,573$) (Şekil 9).



Şekil 9. Δ SUVmax (End) ile PFS ilişkisi

Tablo 17. Δ SUVmax ile PFS ilişkisi

Faktörler		Ortalama PFS			Ortanca PFS			p
		Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Δ SUVmax (Int)	<87,10	89,06	7,35	74,66-103,46				0,494
	\geq 87,10	80,84	8,45	64,28-97,40				
Δ SUVmax (Post)	<85,75	99,10	6,17	87,02-111,18				0,573
	\geq 85,75	90,88	6,59	77,96-103,81	109,90	31,27	48,62-171,18	

Logrank testi

Δ SUVmax ile genel sağ kalım (OS) arasındaki ilişki incelenmek istenildiğinde, Δ SUVmax (int) grubunda yer alan hastalarda exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

Δ SUVmax (End) <87,75 olan hastalarda OS 106,24±4,92 ay ve ≥85,75 olan hastalarda ise 108,87±2,93 ay olarak saptanmıştır. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 18).

Tablo 18. Δ SUVmax ile OS ilişkisi

Faktörler		Ortalama sağkalım			Ortanca sağkalım			p
		Gözlenen n	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Δ SUVmax (Int) ^a	<87,10	-	-	-	-	-	-	
	≥87,10	-	-	-	-	-	-	
Δ SUVmax (End)	<85,75	106,24	4,92	96,60-115,88	-	-	-	0,252 ^b
	≥85,75	108,87	2,93	103,12-114,61	-	-	-	

^aDeltaSUVmax (Int) ≥87,10 grubunda yer alan hastalarda (n=23) exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

^bLogrank testi

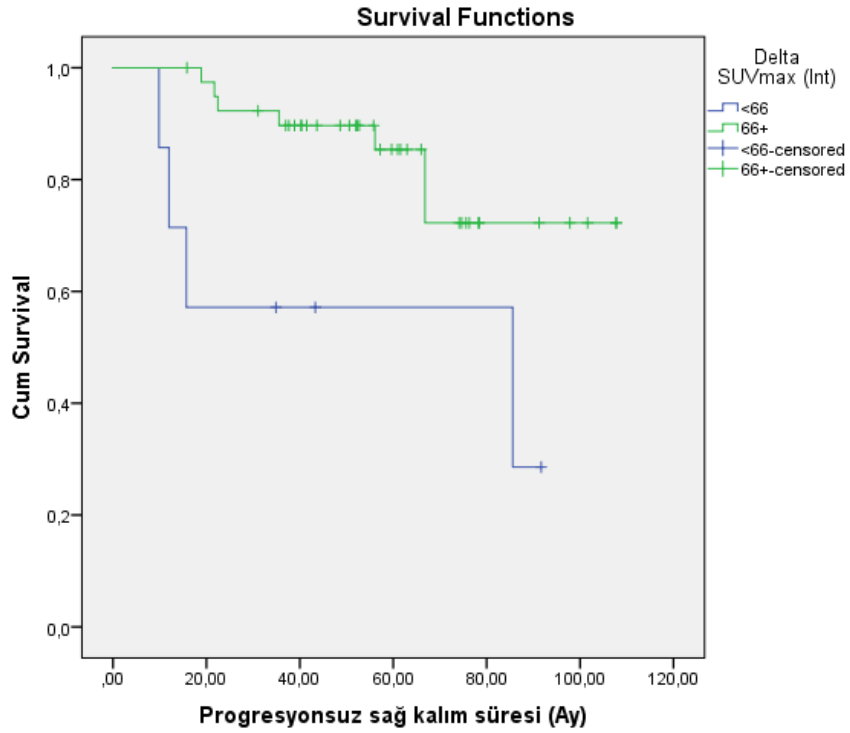
Δ SUVmax için kesim değerleri literatürdeki çalışmalar baz alınarak PFS ve OS ilişkisi tekrar incelenmiştir.

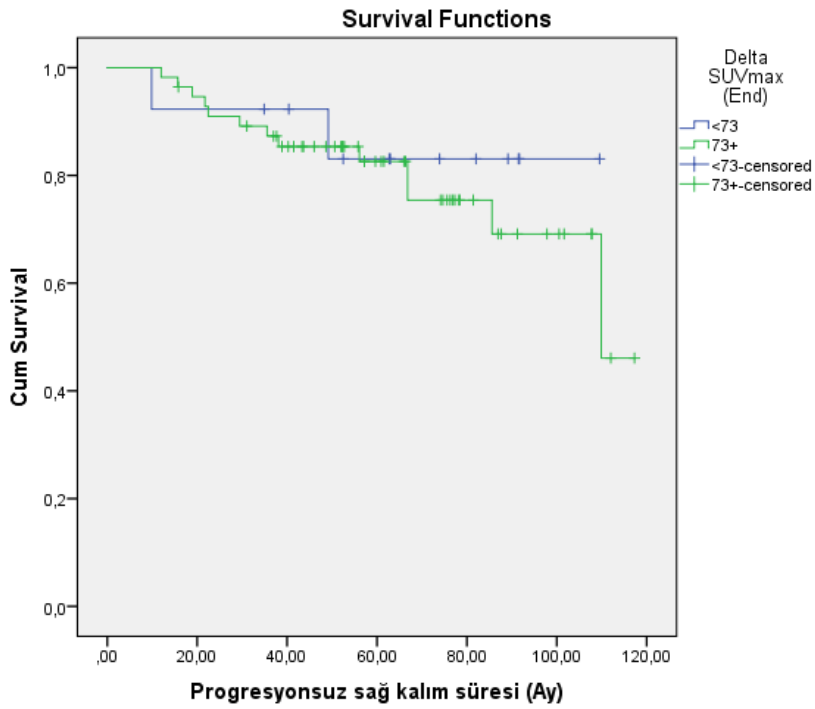
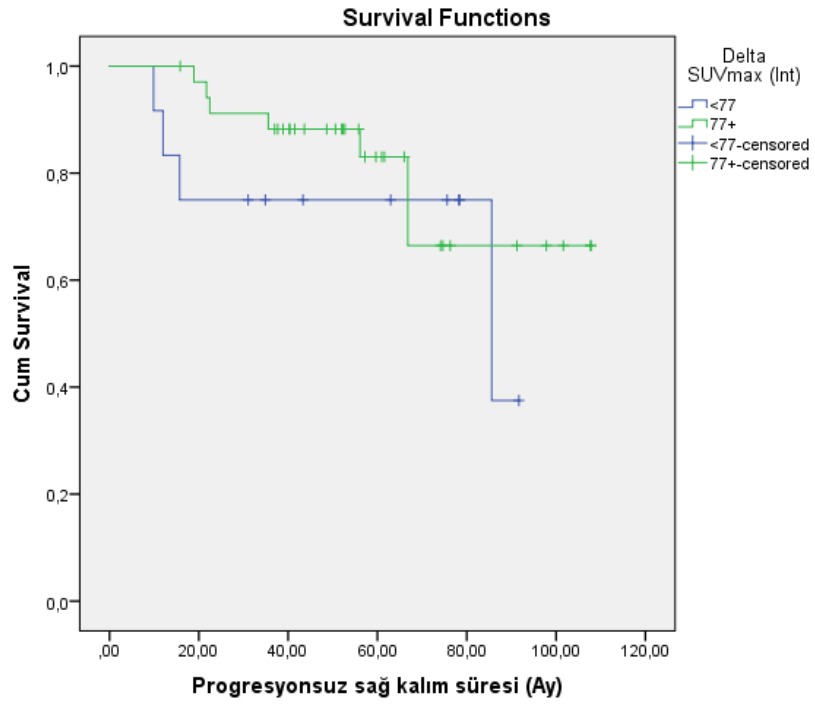
Δ SUVmax (int) için kesim değeri önceki çalışmalarda belirlendiği üzere %66 ve %77, Δ SUVmax(end) için ise %73 olarak alınmıştır. Tablo19’da özetlendiği üzere kesim değeri Δ SUVmax (Int) için %66 olarak alındığı takdirde Δ SUVmax (Int) ve PFS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (**p= 0,016**).

Tablo 19. ΔSUVmax ile PFS ilişkisi-2

Faktörler	Ortalama PFS			Ortanca PFS			p	
	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı		
ΔSUVmax (Int)	<66	56,01	14,31	27,97-84,04	85,60	54,47	0,00-192,35	0,016
	≥66	91,60	5,41	81,00-102,20	-	-	-	
ΔSUVmax (Int)	<77	69,60	9,66	50,67-88,53	85,60	50,78	0,00-185,13	0,381
	≥77	88,50	6,28	76,19-100,81	-	-	-	
ΔSUVmax (End)	<73	96,29	8,71	79,22-113,36	-	-	-	0,606
	≥73	94,69	5,26	84,39-104,99	109,900	-	-	

Logrank testi





Tablo20’de özetlendiği üzere Δ SUVmax (int) olan grupta tüm hastaların yaşıyor olması nedeniyle Δ SUVmax (int) ile OS ilişkisi üzerine istatistiksel olarak hesaplama yapılamamıştır. Bununla birlikte önceki çalışmalar baz alındığı takdirde Δ SUVmax

(End) < %73 olan grupta OS $90,32 \pm 7,65$ ve \geq %73 olan grupta ise $114,96 \pm 2,24$ ay olduğu görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,003$).

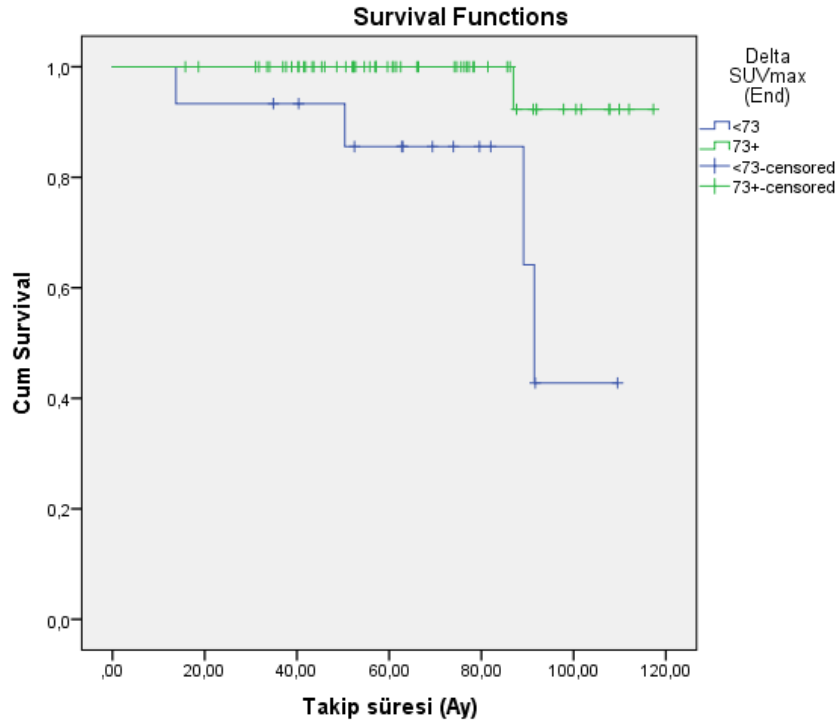
Tablo 20. Δ SUVmax ile OS ilişkisi-2

Faktörler		Ortalama sağkalım			Ortanca sağkalım			p
		Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Δ SUVmax (Int) ^a	<66	-	-	-	-	-	-	-
	\geq 66	-	-	-	-	-	-	
Δ SUVmax (Int) ^b	<77	-	-	-	-	-	-	-
	\geq 77	-	-	-	-	-	-	
Δ SUVmax (End)	<73	90,32	7,65	75,32-105,32	91,47	2,39	86,78-96,15	0,003 ^c
	\geq 73	114,96	2,24	110,57-119,36	.	.	.	

^a Δ SUVmax (Int) değeri \geq 66 olan hastalarda (n=43) exitus görülmemesi sebebiyle istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

^b Δ SUVmax (Int) değeri \geq 77 olan hastalarda (n=43) exitus görülmemesi sebebiyle istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

^cLogrank testi



Tablo 21. Progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler

Faktörler		Ortalama PFS			Ortanca PFS			p
		Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Yaş	<50	101,09	5,01	91,27-110,92	-	-	-	0,075 ^a
	≥50	76,69	7,57	61,86-91,52	-	-	-	
Cinsiyet	Erkek	97,30	7,06	83,46-111,15	-	-	-	0,607 ^a
	Kadın	91,36	6,13	79,34-103,38	109,90	0,00	-	
Histoloji ^b	Nodüler sklerozan	-	-	-	-	-	-	-
	Mikst selüler	-	-	-	-	-	-	-
	Lenfositten zengin	-	-	-	-	-	-	-
	Nodüler lenfosit predominat	-	-	-	-	-	-	-
IPS	<3	97,19	5,38	86,64-107,74	109,90	-	-	0,587 ^a
	≥3	87,99	7,76	72,79-103,19	-	-	-	
EORTC evre	Erken iyi	114,83	2,01	110,89-118,78	-	-	-	0,077 ^a
	Erken orta	76,87	7,12	62,92-90,82	66,80	-	-	
	İleri	88,09	5,13	78,05-98,14	-	-	-	
EORTC evre	Erken	107,97	6,58	95,07-120,88	-	-	-	0,099 ^a
	İleri	88,09	5,13	78,05-98,14	-	-	-	
Ekstranodal hastalık	Var	85,81	6,71	72,66-98,96	-	-	-	0,278
	Yok	100,22	5,58	89,29-111,15	-	-	-	
KİT	Evet	46,53	21,64	4,13-88,94	22,47	11,18	0,55-44,39	0,001 ^a
	Hayır	100,72	4,49	91,92-109,52	-	-	-	
RT	Evet	57,22	4,10	49,19-65,25	-	-	-	0,766 ^a
	Hayır	95,54	4,93	85,88-105,20	-	-	-	
B semptomu	Yok	107,41	5,18	97,25-117,57	-	-	-	0,045 ^a
	Var	84,41	5,71	73,21-95,60	-	-	-	
ESR	<50	103,87	5,42	93,26-114,48	-	-	-	0,144 ^a
	≥50	85,37	6,00	73,61-97,14	-	-	-	
LDH	<480	97,04	4,63	87,96-106,11	109,90	-	-	0,002 ^a
	≥480	22,47	0,00	22,47-22,47	22,47	-	-	
Genel PFS		95,94	4,69	86,74-105,13	109,90	-	-	-

^aLogrank testi

^bHistolojisi lenfositten zengin hastalarda (n=2) progresyon görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

Tablo 22. Kümülatif progresyon gelişmeme oranları

PFS süresi	Kümülatif progresyon gelişmeme oranları		Kümülatif progresyon sayısı
	Gözlenen yüzde (%)	Standart hata (%)	
1 yıllık	97,1	2,0	2
3 yıllık	88,2	3,9	8
5 yıllık	82,6	4,8	11

Tablo 23. Ortalama sağkalımı etkileyen faktörler

Faktörler	Ortalama sağkalım			Ortanca sağkalım			p
	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Gözlenen	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
Yaş	<50	114,74	2,44	109,95-119,53	-	-	0,008^a
	≥50	88,82	5,08	78,87-98,77	91,47	-	
Cinsiyet	Erkek	106,15	5,06	96,23-116,08	-	-	0,285 ^a
	Kadın	105,75	3,72	98,47-113,03	-	-	
Histoloji ^b	Nodüler sklerozan	-	-	-	-	-	-
	Mikst selüler	-	-	-	-	-	-
	Lenfositten zengin	-	-	-	-	-	-
	Nodüler lenfosit predominat	-	-	-	-	-	-
IPS	<3	114,96	2,24	110,57-119,36	-	-	0,007^a
	≥3	92,42	5,97	80,72-104,12	91,47	2,36	
Evre ^d	Evre 1	-	-	-	-	-	-
	Evre 2	-	-	-	-	-	-
	Evre 3	-	-	-	-	-	-
	Evre 4	-	-	-	-	-	-
EORTC evre ^e	Erken iyi	-	-	-	-	-	-
	Erken orta	-	-	-	-	-	-
	İleri	-	-	-	-	-	-
	Erken	111,23	5,43	100,58-	-	-	-

EORTC evre				121,87				0,72
	İleri	102,85	3,07	96,83-	-	-	-	3 ^a
				108,87				
Ekstranodal hastalık	Var	99,95	4,22	91,68-	-	-	-	0,47
	Yok	110,94	3,98	103,14-	-	-	-	4 ^a
				118,75				
KİT ^g	Evet	-	-	-	-	-	-	-
	Hayır	-	-	-	-	-	-	-
RT ^h	Evet	-	-	-	-	-	-	-
	Hayır	-	-	-	-	-	-	-
Hastalık durumu ⁱ	Remisyon	-	-	-	-	-	-	-
	Relaps	-	-	-	-	-	-	-
	Refrakter	-	-	-	-	-	-	-
B semptomu	Yok	109,27	4,82	99,83-	-	-	-	0,98
	Var	102,10	3,11	96,01-	-	-	-	9 ^a
				108,19				
ESR ^j	<50	-	-	-	-	-	-	-
	≥50	-	-	-	-	-	-	-
LDH ^k	<480	-	-	-	-	-	-	-
	≥480	-	-	-	-	-	-	-
Genel sağkalım		109,53	3,19	103,28-	-	-	-	-
				115,77				

^aLogrank testi

^bNodüler lenfosit predominant hl (n=3) ve Lenfositten zengin (n=2) gruplarda exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

^cIPS açısından yüksek risk grubunda yer alan hastalarda (n=3) exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

^dEvre 1 hastalarda (n=6) exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

^eErken evre iyi risk hastalarda (n=10) exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

^fKİT alan hastalarda (n=6) exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

^hRT alan hastalarda (n=9) exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

ⁱRefrakter hastalarda (n=5) exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

^jESR<50 olan hastalarda (n=35) exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

^kLDH≥480 olan hastada (n=1) exitus görülmemesi nedeniyle (sansürlü veri) istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

Tablo 24. Kümülatif sağkalım oranları

Genel sağkalım süresi	Kümülatif sağ kalım oranları		Kümülatif ölüm sayısı
	Gözlenen yüzde (%)	Standart hata (%)	
1 yıllık	100,0	-	0
3 yıllık	98,6	1,3	1
5 yıllık	96,8	2,3	2



5. TARTIŞMA

Gallamini ve ark.'ın(49) yaptıkları çalışmada HL tanılı hastaların %53'ü erkek, %47'si kadın, erkek kadın oranı ise 1,15 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların ortanca yaşının 41,3 yıl ve yaş aralığının 14-82 yıl arasında olduğu belirlenmiştir. Üç yüz altmış iki hasta ile yapılan benzer bir çalışmada ise hastaların %57,18'inin erkek, %42,82'sinin kadın ve ortanca yaşın 34,5 yıl olduğu saptanmıştır (52). Bizim çalışmamızda da hastaların %56,76'sı erkek ve %43,24'ü kadın, erkek kadın oranı ise 1,31 idi. Ortalama yaş $40,35 \pm 16,83$, ortanca yaş ise 36 yıl idi. Hastaların yaşları 18-79 yıl aralığında idi. Çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyuşmaktaydı.

Hastaların histolojik alt tipleri incelendiğinde, çalışmamızda en fazla %64,86 oranında nodüler sklerozan HL mevcuttu ve bunu %28,38 oranında mikst selüler HL takip etmekteydi. Literatür incelendiğinde de çalışmamızla benzer sonuçlarla karşılaşıldı. İki yüz altmış hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %69'unun nodüler sklerozan HL ve %11'inin ise mikst selüler HL olduğu görülmüştür. Hutchings ve ark.'ın (50) çalışmalarında ise hastalarda %50,6 nodüler sklerozan HL ve %23,5 mikst selüler HL görülmekte idi.

Çalışmamızda hastalar Ann Arbor evreleme sistemine göre evrelendirildiğinde; en sık evre 4 hastalık (%45,94 oranında), ikinci en sık ise evre 3 hastalık (%28,38 oranında) saptanmıştır. Texte ve ark.'ın(52) çalışmalarında hastaların %43,09'u evre 2, %20,72'si evre 3 ve %29,83'ü evre 4 hastalık idi. Gallamini ve ark. (53) çalışmalarında hastaların %35,7'sinin evre 2, %32,2'sinin evre 3 ve %32,1'inin evre 4 hastalığa sahip olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızdaki bulgular literatürle örtüşmektedir.

Çalışmamızda hastaların %43,24'ünde ektranodal hastalık vardı. Ektranodal hastalık en sık kemik dokuda görülmekte idi. Hastaların %63,51'inde B semptomları mevcut idi. Literatür incelendiğinde, Hutchings ve ark. (50) çalışmalarında hastalarda B semptom varlığını %30,6, ektranodal hastalık varlığını ise %23,5 oranında gözlemlemişlerdir. Gallamini ve ark. (53) ise hastalarda %58,4 oranında B semptomu gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada ektranodal hastalık görülme oranı ise %31'dir. Cerci ve ark.(54) 116 yeni tanı almış HL hastalarında yaptıkları bir çalışmada ise hastalarda başvuruda B semptom varlığını %63,5 oranında görüldüğünü belirtmişlerdir. Çalışmamızda da literatürle benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır.

Yedi yüz seksen iki hasta ile yapılan bir çalışmada HL tanısı alan hastalar IPS skoruna göre sınıflandırıldığında hastaların %36,6'sının düşük, %50,9'unun orta ve %12,5'inin ise yüksek riskli hastalık grubunda olduğu gözlemlenmiştir (53). Gallamani ve ark.'ın (49) 2014 yılındaki çalışmalarında ise hastaların %72,7'sinin düşük riskli hastalık grubunda olduğunu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %68,92'sinin düşük riskli hastalık grubunda olduğu, bununla birlikte yalnızca %4,02 hastanın ise yüksek riskli hastalık grubunda olduğu görüldü.

18FDG PET/CT'nin HL'nin evrelemesinde ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde geleneksel görüntülemelere üstünlüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Ara PET görüntülemenin tedaviye yanıtsız hastalarda tedavi yoğunlaştırılması, özellikle RT ihtiyacının belirlenmesinde bir kriter olarak kullanılması önem arz etmektedir. Ayrıca ara PET değerlendirmesi sayesinde tedaviye yanıt veren hastaların gereksiz yoğun tedavinin uzun vadeli yan etkilerinden korunması sağlanabilir. Bu bağlamda ara PET değerlendirme HL'de prognostik bilgi sağlayabilir ve tedaviye erken yanıt tahmin edilebilir. Cerci ve ark. (54) 104 hastada ara PET değerlendirmesinin prediktif değerini araştırdıkları çalışmalarında 3 yıllık PFS PET pozitif ve negatif hastalarda sırasıyla %53 ve %90,5 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde Gallamini ve ark. (55) ileri HL hastalarında yaptıkları ara PET değerlendirmesinin PFS ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında PET pozitif ve negatif gruplarda 2 yıllık PFS'yi sırasıyla %13 ve %95 bulmuşlardır. Rossi ve ark. (56) tarafından 59 yeni tanı HL hastasıyla yapılan bir çalışmada da PET pozitif ve negatif gruplarda 4 yıllık PFS sırasıyla %45 ve %81 bulunmuştur. Simontacci ve ark. (57) 257 hasta ile yaptıkları çalışmalarında iki ABVD kemoterapisi sonrası PET ile değerlendirilen Deuville pozitif hastalık grubunda olan hastaların daha kötü PFS ve OS'ye sahip olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ara PET görüntülemesinde Deuville negatif olan hastalarda PFS $91,75 \pm 5,37$ ay, Deuville pozitif hastalarda ise $50,57 \pm 15,59$ ay olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0,016$).

Literatürde Δ SUVmax'ın HL'de yanıt değerlendirmesinde ve PFS tahmininde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Δ SUVmax (int)'in PFS tahminine yönelik yapılan bazı çalışmalar önemli sonuçlar bildirmiştir. Torizuka ve ark. (58) tarafından yapılan bir

çalışmada Δ SUVmax için kesim noktası %60 olarak belirlendiğinde tedaviye yanıt güvenilir bir şekilde ön gördüğü saptanmıştır. Rossi ve ark. (56) Δ SUVmax ile PFS ve TTP (progresyona kadar geçen süre) arasındaki ilişkiyi incelediklerinde, PFS'yi öngörmek için Δ SUVmax'ın eşik değerinin %71 olduğunu bildirmişler; Δ SUVmax <71 olan grupta daha düşük PFS ve TTP olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca Δ SUVmax yönteminin PFS'yi ön görmede DC'den daha iyi bir duyarlılığa (%54'e karşı %46), özgüllüğe (%94'e karşı %84) ve doğruluğa (%85'e karşı %76) sahip olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde Yang ve ark. (59) 46 hasta ile yaptıkları çalışmalarında iki kemoterapi sonrasında yapılan PET/CT görüntülemesinde hastaların Δ SUVmax'larını incelemişler ve kesim noktası olarak %83 olarak belirlemişlerdir. Sonucunda da Δ SUVmax'ın PFS'yi ön görmede bağımsız bir faktör olduğunu saptamışlardır. Ayrıca çalışmalarında Δ SUVmax yönteminin PFS'yi ön görmede DC kadar iyi olduğunu gözlemlemişlerdir. Texte ve ark. (52) 362 hasta ile yaptıkları çalışmalarında Δ SUVmax(Int)'in 5 yıllık PFS'yi öngörmede DC'den daha iyi tanısal performanslar sergilediğini gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde bu çalışmada Δ SUVmax(end) PFS için güçlü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda da Δ SUVmax (Int) için ROC analizi yapılmış olup kesim noktası %87,10 (sensivite: %45,5, spesivite: %44,4) olarak belirlenmiştir (AUC= 0,511, %95 G = 0,281-0,742, p= 0,910); ancak Δ SUVmax (Int) ile PFS ilişkisi incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Literatürdeki kesim noktalarına göre tekrar değerlendirildiğinde Δ SUVmax(Int) kesim noktası %66 olarak alındığı takdirde PFS ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (**p= 0,016**). Aynı şekilde çalışmamızda Δ SUVmax(End) için ROC analizi yapılmış olup kesim noktası %85,75 (sensivite: %46,7, spesivite: %46,7) olarak belirlenmiştir (AUC = 0,481, %95 GA = 0.324–0.638, p = 0.822); ancak Δ SUVmax(End) ile PFS arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır. Rossi ve ark. (56) yaptıkları çalışmada Δ SUVmax (End) için belirledikleri eşik değer çalışmamızdaki hastalar üzerinde tekrar değerlendirildiğinde PFS ile ilişkisi hakkında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bu bağlamda çalışmamızda PFS'yi tahmin etmede ara PET değerlendirmesi için istatistiksel olarak anlamlı bir Δ SUVmax değeri belirlenememiştir. Bunun nedeni çalışmamızın retrospektif tasarımı nedeniyle diğer

çalışmalar gibi önceden belirlenmiş bir ara PET zamanlama standardının olmaması olarak düşünülmüştür. Bir başka neden olarak ise çalışmamızdaki sınırlı sayıdaki hasta ve tüm PET verileri olmayan hastaların dışlanması nedeniyle hasta seçimi yanlılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak önceki çalışmalar ışığında $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ HL için sağlam ve bağımsız bir prognostik faktör olarak görünmektedir; ancak $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ (Int) ve PFS arasındaki ilişkiyi net ortaya koyabilmek amacıyla bu değişkenleri dikkate alan daha geniş ölçekli prospektif çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.



6. SONUÇ

Bulgularımız 18FDG PET/CT ile ara ve tedavi sonu değerlendirmenin literatür kesim noktaları alındığında PFS'yi ve OS'yi ön görebildiğini göstermiştir. Kesim değeri PFS'yi öngörmek için; $\Delta\text{SUV}_{\text{maks(int)}}$ için %66, OS için $\Delta\text{SUV}_{\text{max(end)}}$ %73 alındığında istatistiksel sonuç alınmıştır. 18FDG PET/CT ile ara değerlendirme sonrasında Deuville skoruna göre sınıflandırılan hastalarda Deuville negatif olan grupta olanların çok düşük bir nüks riski altında olduğu görülmüştür.

SUVmax'ta yüzde değişim ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$) HL'de yanıt değerlendirmesi için umut verici araçlardan biridir. Ancak HL'de $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 'ın prognostik değerine yönelik çalışmalar sınırlıdır. Yapılan kimi çalışmalar $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 'ın PFS ve OS için güçlü bir prognostik faktör olduğunu ve PFS'yi öngörmeye deauville skorundan daha iyi tanısal performanslar gösterdiğini vurgulasa da $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ için belirli bir eşik değerin olmayışı $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ 'ın prognostik bir belirteç olmasını kısıtlamaktadır. Bunun için daha geniş ölçekli prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;85(2):216-37.
2. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner H-H, et al. Hodgkin lymphoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):1-25.
3. Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *ASH Education Program Book*. 2009;2009(1):491-6.
4. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44(1):97-110.
5. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(2):116-32.
6. Ansell SM, editor *Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment*. Mayo Clinic Proceedings; 2015: Elsevier.
7. Farrell K, Jarrett RF. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Histopathology*. 2011;58(1):15-25.
8. Aster JC, LaCase AS. Hodgkin Lymphoma. In: Aster JC, Bunn HF, editors. *Pathophysiology of Blood Disorders*, 2e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
9. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *The lancet*. 2003;361(9361):943-51.
10. Gravelle P, Burroni B, Péricart S, Rossi C, Bezombes C, Tosolini M, et al. Mechanisms of PD-1/PD-L1 expression and prognostic relevance in non-Hodgkin lymphoma: a summary of immunohistochemical studies. *Oncotarget*. 2017;8(27):44960.
11. Kaplan H. On the biology and immunology of Hodgkin's disease. *Modern Trends in Human Leukemia IV*. 1981:11-23.
12. Nakayama S, Yokote T, Hiraoka N, Nishiwaki U, Hanafusa T, Nishimura Y, et al. Role of mast cells in fibrosis of classical Hodgkin lymphoma. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2016;29(4):603-11.
13. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(6):755-81.
14. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *British journal of haematology*. 2019;184(1):45-59.
15. Spinner MA, Mou E, Advani RH. Hodgkin Lymphoma. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ, Lichtman MA, Levi M, Linch DC, editors. *Williams Hematology*, 10e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021.

16. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner H-H, et al. Hodgkin lymphoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):61.
17. Gobbi PG, Ferreri AJ, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;85(2):216-37.
18. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *The Lancet*. 2012;380(9844):836-47.
19. Cuccaro A, Bartolomei F, Cupelli E, Galli E, Giachelia M, Hohaus S. Prognostic factors in hodgkin lymphoma. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2014;6(1):e2014053-e.
20. Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma—diagnosis and treatment. *The Lancet Oncology*. 2004;5(1):19-26.
21. Follows GA, Barrington SF, Bhuller KS, Culligan DJ, Cutter DJ, Gallop-Evans E, et al. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma—A British Society for Haematology guideline. *British Journal of Haematology*. 2022;197(5):558-72.
22. Borchmann S, von Tresckow B, Engert A. Current developments in the treatment of early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Current opinion in oncology*. 2016;28(5):377-83.
23. Von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):907-13.
24. Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M, Markova J, Greil R, Topp MS, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Long-Term Follow up of the German Hodgkin Study Group (GHSg) HD14 Trial. *Blood*. 2019;134:129.
25. Johnson P, McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(11):1717-23.
26. Vassilakopoulos TP, Johnson PWM. Treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Seminars in Hematology*. 2016;53(3):171-9.
27. Montanari F, Diefenbach C. Relapsed Hodgkin lymphoma: management strategies. *Current hematologic malignancy reports*. 2014;9(3):284-93.
28. Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;131(15):1689-97.
29. Eichenauer DA, Engert A. Advances in the treatment of Hodgkin lymphoma. *International journal of hematology*. 2012;96(5):535-43.
30. Anis M, Irshad A. Imaging of Abdominal Lymphoma. *Radiologic Clinics of North America*. 2008;46(2):265-85.
31. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):48-56.

32. Hutchings M, Eigtved AI, Specht L. FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2004;52(1):19-32.
33. Zaucha JM, Chauvie S, Zaucha R, Biggii A, Gallamini A. The role of PET/CT in the modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2019;77:44-56.
34. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. *British journal of haematology*. 2015;170(3):356-66.
35. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte M-F, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *haematologica*. 2001;86(3):266-73.
36. El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for Staging; Past, Present, and Future. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2018;48(1):4-16.
37. Isik EG, Kuyumcu S, Kebudi R, Sanli Y, Karakas Z, Cakir FB, et al. Prediction of outcome in pediatric Hodgkin lymphoma based on interpretation of 18FDG-PET/CT according to Δ SUVmax, Deauville 5-point scale and IHP criteria. *Annals of Nuclear Medicine*. 2017;31(9):660-8.
38. Fields P, Wrench D. Hodgkin lymphoma. *Medicine*. 2017;45(5):305-10.
39. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatric radiology*. 2019;49(11):1545-64.
40. Hutchings M. How does PET/CT help in selecting therapy for patients with Hodgkin lymphoma? *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2012;2012(1):322-7.
41. Mesguich C, Cazeau AL, Bouabdallah K, Soubeyran P, Guyot M, Milpied N, et al. Hodgkin lymphoma: a negative interim-PET cannot circumvent the need for end-of-treatment-PET evaluation. *British Journal of Haematology*. 2016;175(4):652-60.
42. Berriolo-Riedinger A, Becker S, Casasnovas O, Vander Borgh T, Édeline V. Role of FDG PET-CT in the treatment management of Hodgkin lymphoma. *Cancer/Radiothérapie*. 2018;22(5):393-400.
43. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(5):554-86.
44. Yu C, Xia X, Qin C, Sun X, Zhang Y, Lan X. Is SUVmax Helpful in the Differential Diagnosis of Enlarged Mediastinal Lymph Nodes? A Pilot Study. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2018;2018:3417190.
45. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Ralfkiaer E, Specht L. Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake. *Hematological oncology*. 2006;24(3):146-50.

46. Tutino F, Puccini G, Linguanti F, Puccini B, Rigacci L, Kovalchuk S, et al. Baseline metabolic tumor volume calculation using different SUV thresholding methods in Hodgkin lymphoma patients: interobserver agreement and reproducibility across software platforms. *Nuclear Medicine Communications*. 2021;42(3):284-91.
47. Texte E, Lequesne J, Tilly H, Jardin F, Vera P, Stamatoullas A, et al. SUVmax-based assessment of PET response shows a superior specificity to Deauville criteria for predicting recurrence in Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2021;62(5):1088-97.
48. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):202-15.
49. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. 2014;99(6):1107-13.
50. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16(7):1160-8.
51. Hutchings M, Kamper P. New clues to the prognostic challenge of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(2):277-8.
52. Texte E, Lequesne J, Tilly H, Jardin F, Vera P, Stamatoullas A, et al. SUV(max)-based assessment of PET response shows a superior specificity to Deauville criteria for predicting recurrence in Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(5):1088-97.
53. Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mulé A, et al. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):454-62.
54. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1337-43.
55. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3746-52.
56. Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Humbert O, Legouge C, et al. Interim 18F-FDG PET SUVmax reduction is superior to visual analysis in predicting outcome early in Hodgkin lymphoma patients. *J Nucl Med*. 2014;55(4):569-73.

57. Simontacchi G, Filippi AR, Ciammella P, Buglione M, Saieva C, Magrini SM, et al. Interim PET After Two ABVD Cycles in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Outcomes Following the Continuation of Chemotherapy Plus Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(5):1077-83.
58. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, et al. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(1):22-8.
59. Yang S, Qiu L, Huang X, Wang Q, Lu J. The prognostic significance of Δ SUV(max) assessed by PET/CT scan after 2 cycles of chemotherapy in patients with classic Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2020;99(2):293-9.



EKLER

Ek.1. Etik kurul



Ek.2. Orijinallik Raporu

ORIJINALLIK RAPORU

% **7**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **7**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **2**

YAYINLAR

% **1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **3**

2

slidetodoc.com

İnternet Kaynağı

% **1**

3

libratez.cu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

4

Submitted to Istanbul Medeniyet Āniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% **1**

5

acikerisim.pau.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

acikerisim.uludag.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

acikerisim.ybu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

<% **1**