

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA F-18 FDG PET**  
**METABOLİK PARAMETRELERİNİN TEDAVİYE**  
**YANITI DEĞERLENDİRME VE PROGNOZU**  
**ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. HATİCE ARİFOĞLU**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. AZİZ GÜLTEKİN**

**DENİZLİ-2022**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA F-18 FDG PET**  
**METABOLİK PARAMETRELERİNİN TEDAVİYE**  
**YANITI DEĞERLENDİRME VE PROGNOZU**  
**ÖNGÖRMEDEKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. HATİCE ARİFOĞLU**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. AZİZ GÜLTEKİN**

**DENİZLİ-2022**

Doç. Dr. Aziz GÜLTEKİN danışmanlığında Dr. Hatice ARİFOĞLU tarafından yapılan “Hodgkin Lenfoma Hastalarında F-18 FDG PET Metabolik Parametrelerinin Tedaviye Yanıtı Değerlendirme ve Prognozu Öngürmedeki Yeri” başlıklı tez çalışması 04.04.2022 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN:**

**Prof. Dr. Doğangün YÜKSEL**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı

**ÜYE:**

**Prof. Dr. Yakup YÜREKLİ**

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı

**ÜYE:**

**Doç. Dr. Aziz GÜLTEKİN**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../04/2022

**Prof. Dr. Z. Melek BOR KÜÇÜKATAY**

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Uzmanlık eğitimim boyunca bana olan katkılarından dolayı bölüm hocalarım Prof. Dr. Doğangün YÜKSEL, Prof. Dr. Olga YAYLALI, Doç. Dr. Tarık ŞENGÖZ, Doç. Dr. Aziz GÜLTEKİN ve Doç. Dr. F. Selçuk ŞİMŞEK'e teşekkür ederim.

Tezimi hazırlama sürecinde bana rehberlik yapan tez hocam Doç.Dr. Aziz GÜLTEKİN'e özellikle teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma sürecinde istatistik analizleri konusunda zamanını ayırarak bana yardımcı olan Dr. Öğretim Üyesi Hande ŞENOL'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri dostluk ve yardımları nedeniyle tüm teknisyen, hemşire, sekreter, kimyager arkadaşlarıma ve personellerimize çok teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca en büyük fedakarlığı ve sabrı gösteren canım kızım Bilge ve canım oğlum M. Alperen'e sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Hatice ARİFOĞLU**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	V
TABLolar ÇİZELGESİ.....	IX
ÖZET.....	XII
İNGİLİZCE ÖZET.....	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TARİH VE EPİDEMİYOLOJİ .....	2
2.2. ETİYOLOJİ.....	2
2.2.1. Sosyoekonomik düzey.....	2
2.2.2.Enfeksiyöz Ajanlar .....	3
2.2.3.İmmünsüpresyon .....	3
2.2.4.Otoimmün Hastalıklar .....	3
2.2.5.Aile Öyküsü.....	3
2.2.6.Sigara ve Alkol.....	3
2.3. HİSTOPATOLOJİ .....	4
2.4. SINIFLANDIRMA .....	4
2.4.1. Nodüler Lenfosit Predominant-HL (NLP-HL).....	5
2.4.2. Klasik Hodgkin Lenfoma.....	5
2.4.2.1. Nodüler Sklerozan Klasik-HL (NS-HL).....	6
2.4.2.2. Mikst Sellüler Klasik-HL (MS-HL).....	6
2.4.2.3. Lenfosit Zengin Klasik-HL (LZ-HL).....	6
2.4.2.4. Lenfosit Fakir Klasik-HL (LF-HL).....	6
2.5. KLİNİK .....	7
2.6. TANI .....	7

<b>2.7.EVRELEME .....</b>	<b>8</b>
<b>2.8. PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....</b>	<b>10</b>
<b>2.9. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....</b>	<b>12</b>
<b>2.9.1.Ultrasonografi .....</b>	<b>12</b>
<b>2.9.2.Bilgisayarlı tomografi (BT).....</b>	<b>12</b>
<b>2.9.3.Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) .....</b>	<b>13</b>
<b>2.9.4.Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....</b>	<b>13</b>
<b>2.9.4.1. FDG Tutulum Mekanizması ve Biyodağılımı .....</b>	<b>14</b>
<b>2.9.4.2.FDG PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi.....</b>	<b>17</b>
<b>2.9.4.3.Hodgkin Lenfomada <sup>18</sup>F-FDG PET/BT.....</b>	<b>18</b>
<b>2.9.4.4. Evrelemede PET/BT.....</b>	<b>19</b>
<b>2.9.4.5. İnterim-PET/BT.....</b>	<b>20</b>
<b>2.9.4.6.Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde PET/BT .....</b>	<b>20</b>
<b>2.9.4.7. Takipte PET/BT:.....</b>	<b>22</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1. HASTA SEÇİMİ.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2. F-18 FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ .....</b>	<b>23</b>
<b>3.3. F-18 FDG PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....</b>	<b>24</b>
<b>3.4. İSTATİSTİK ANALİZİ .....</b>	<b>25</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>40</b>
<b>6.SONUÇLAR .....</b>	<b>46</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>48</b>

## KISALTMALAR

**NHL:** Non Hodgkin Lenfoma

**HL:** Hodgkin Lenfoma

**FDG PET:** <sup>18</sup>F-Floro-Deoksi-Glukoz PET

**MTV:** Metabolik Tümör Volümü

**TLG:** Total Lezyon Glikolizis

**PFS:** Progresyonsuz Sağkalım

**OS:** Toplam Sağkalım

**RS:** Reed-Sternberg

**EBV:** Epstein-Barr Virüsü

**HIV:** Human İmmün Yetmezlik Virüsü

**NLP- HL:** Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

**NS-HL:** Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**L&H:** Lenfositik ve histiyositik hücre

**MS-HL:** Mikst Sellüler Hodgkin Lenfoma

**LZ-HL:** Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma

**LF-HL:** Lenfositten Fakir Hodgkin Lenfoma

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**SUV:** Standardize edilmiş tutulum değeri

**SUVmax:** Maksimum standardize edilmiş tutulum oranı

**GHSg:** Alman Hodgkin Çalışma Grubu

**EORTC:** Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü

**NCCN:** Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

**IPI:** Uluslararası Prognostik Skor

**IWG:** Uluslararası alışma Grubu

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**WB MRG:** Tüm Vücut Manyetik Rezonans Görüntüleme

**DWI:** Difüzyon Genişletilmiş

**PET:** Pozitron Emisyon Tomografi

**BGO:** Bizmutgermanat

**GSO:** Gadolinium oksiertosilikat

**LSO:** Lutesyum oksiertosilikat

**ROI:** izilen ilgi alanı

**KİB:** Kemik İliği Biyopsisi

**AO.:** Ağırlıklı ortalama

**SS.:** Standart sapma

**DEU:** Deuville skoru

**ANN ARB:** Ann Arbor evrelemesi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa No
Şekil 1	Genel sağkalım eğrisi.....	35
Şekil 2	Progresyon durumuna göre genel sağkalım eğrisi .....	35
Şekil 3	MTV1 değerinin ROC analizi.....	36
Şekil 4	Tedavi öncesi MTV1 değeri 308 cm <sup>3</sup> 'ten yüksek ve düşük hastaların genel sağkalım eğrileri.....	36
Şekil 5	TLG1 değerinin ROC analizi.....	37
Şekil 6	Tedavi öncesi TLG değeri 483,5'ten yüksek ve düşük hastaların genel sağkalım eğrileri.....	37
Şekil 7	Progresyonsuz sağkalım eğrisi.....	38
Şekil 8	PFS için MTV1 değerinin ROC analizi.....	38
Şekil 9	MTV1= 232 cm <sup>3</sup> kesim değerine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri .....	39
Şekil 10	Tedavi öncesi TLG değeri 483'ten yüksek ve düşük hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri .....	39

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo No</b>		<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b>	Hodgkin Lenfoma Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.....	5
<b>Tablo 2</b>	Lugano (gözden geçirilmiş Ann Arbor) Sınıflaması.....	9
<b>Tablo 3</b>	Deauville kriterleri.....	10
<b>Tablo 4</b>	Evre I-II Hodgkin lenfoma-olumsuzluk Faktörleri.....	11
<b>Tablo 5</b>	Evre 3-4 Hodgkin lenfoma için Uluslararası Prognostik Skor (IPI)...	11
<b>Tablo 6</b>	Demografik ve klinik verilerin dağılım tablosu .....	26
<b>Tablo 7</b>	Histolojik tipine göre dağılımı.....	27
<b>Tablo 8</b>	HL hastalarının izlem durumu, dalak, kemik iliği ve lenf nodu tutulumuna göre dağılımı.....	27
<b>Tablo 9</b>	HL hastalarında tedavi öncesi, interim ve tedavi sonrası <sup>18</sup> F-FDG PET/BT semikantitatif parametreleri.....	28
<b>Tablo 10</b>	Ann Arbor evrelemesine göre hastaların dağılımı.....	29
<b>Tablo 11</b>	Hastaların başvuru sırasındaki ANN ARB evrelemesinin progresyon durumuna göre sınıflaması.....	29
<b>Tablo 12</b>	Hastaların başvuru sırasındaki ANN ARB evrelemesinin ölü durumuna göre sınıflaması.....	29
<b>Tablo 13</b>	Hastaların başvuru sırasındaki DEU1 evrelemesinin progresyon durumuna göre sınıflaması.....	30
<b>Tablo 14</b>	Hastaların başvuru sırasındaki DEU1 evrelemesinin ölüm durumuna göre sınıflaması.....	30
<b>Tablo 15</b>	Progresyonlu ve progresyonsuz hastaların tedavi öncesi, interim ve tedavi sonrası PET/BT metabolik parametrelerinin karşılaştırılması.	31

<b>Tablo 16</b>	Yaşayan ve ölen hastaların tedavi öncesi, interim ve tedavi sonrası PET/BT metabolik parametrelerinin karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 17</b>	Progresyonsuz sağkalım üzerine etki edebilecek tedavi öncesi MTV1 ve TLG1 ve SUVmax1 değerlerinin univariate cox regresyon analizi.....	33
<b>Tablo 18</b>	Genel sağkalım üzerine etki edebilecek tedavi öncesi MTV1 ve TLG1 değerlerinin univariate cox regresyon analizi .....	33
<b>Tablo 19</b>	Genel sağkalım üzerine etki edebilecek interim ve tedavi sonu MTV ve TLG değerlerinin univariate cox regresyon analizi .....	34
<b>Tablo 20</b>	Progresyonsuz sağkalım üzerine etki edebilecek interim ve tedavi sonu MTV ve TLG değerlerinin univariate cox regresyon analizi.....	34

## ÖZET

### HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA F-18 FDG PET METABOLİK PARAMETRELERİNİN TEDAVİYE YANITI DEĞERLENDİRME VE PROGNOZU ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

**Dr. Hatice ARİFOĞLU**

Çalışmamızın amacı, tedavi öncesi, tedavi sonrası ve interim F-18 FDG PET/BT'ten elde edilen MTV ve TLG gibi tümör yükünü gösteren volumetrik metabolik PET parametrelerin HL hastalarında progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) için prediktif değerini retrospektif olarak araştırmaktır.

Bu çalışmada histopatolojik olarak Hodgkin Lenfoma tanısı almış erişkin yaş grubunda 63 hastanın tedavi öncesi, tedavi sonrası ve interim PET/BT'lerinden MTV ve TLG değerleri hesaplandı. İstatistiksel yöntemlerle MTV ve TLG'nin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma etkisi araştırıldı.

Progresyonlu hastaların tedavi öncesi MTV1, interim PET MTV2 ve TLG2, tedavi sonrası MTV3, TLG3 değerleri progresyonsuz hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Yaşayan hastaların tedavi öncesi MTV1, TLG1, tedavi sonrası MTV3, TLG3 değerleri ölen hastalara göre daha düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Cox regresyon analizine göre tedavi öncesi MTV1, TLG1, tedavi sonrası MTV3 ve TLG3, PFS üzerine anlamlı düzeyde etkiliydi. Cox regresyon analizinde MTV1, TLG1, MTV2, TLG2, MTV3, TLG3 OS üzerine anlamlı düzeyde etkiliydi. ROC analizinde, yaşayanlarla ölenler arasında MTV1 açısından kesme değeri  $308 \text{ cm}^3$ , progresyonlu ve progresyonsuz hastalar arasında MTV1 açısından kesme değeri  $232 \text{ cm}^3$  olarak bulundu.

Hodgkin lenfoma hastalarında FDG-PET'den elde edilen MTV ve TLG gibi metabolik volumetrik parametrelerin PFS ve OS'yi öngördüğünü saptadık.

**Anahtar Kelimeler:** Hodgkin lenfoma, metabolik tümör volümü, total lezyon glikolizis, F-18 FDG PET/BT.

## SUMMARY

### THE ROLE OF F-18 FDG PET METABOLIC PARAMETERS IN ASSESSMENT OF TREATMENT RESPONSE AND PREDICTION OF PROGNOSIS IN HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS

Dr. Hatice ARİFOĞLU

The aim of our study is to retrospectively evaluate to predictive values of volumetric metabolic PET parameters, such as MTV and TLG, which obtained from pre-treatment, post-treatment and interim F-18 FDG PET/CT for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in HL patients.

In this study, MTV and TLG values were calculated from the pre-treatment, post-treatment and interim PET/CTs of 63 adult patients diagnosed with Hodgkin lymphoma histopathologically. The predictive values of MTV and TLG in progression-free survival and overall survival were evaluated by statistical methods.

Pre-treatment MTV (MTV1), interim MTV (MTV2) and TLG (TLG2), post-treatment MTV (MTV3) and TLG (TLG3) values were significantly higher in patients with progression compared to without progression ( $p < 0.05$ ). The MTV1, TLG1, MTV3 and, TLG3 values of the surviving patients were significantly higher ( $p < 0.05$ ). According to Cox regression analysis, MTV1, TLG1, MTV3 and TLG3 were statistically significant for PFS and MTV1, TLG1, MTV2, TLG2, MTV3, TLG3 were statistically significant for OS. In the Roc analysis, the cut-off value of MTV1 was found as  $308 \text{ cm}^3$  for OS, and  $232 \text{ cm}^3$  for PFS.

We found that metabolic volumetric parameters of FDG PET, such as MTV and TLG, predicted PFS and OS in HL patients.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, metabolic tumor volume, total lesion glycolysis, F-18 FDG PET/CT.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma, dünya çapında hematolojik malignitelerin en sık görülen formu olmaya devam etmektedir (1). Lenfoma biyolojik ve klinik olarak farklı neoplazmlardan oluşan heterojen bir gruptur ve tarihsel olarak iki farklı kategoriye ayrılmıştır: Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfoma (HL) (2). HL, germinal merkez B hücrelerinden köken alan bir malignitedir ve tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu temsil eder. Olguların %95'ini klasik HL, %5'ini nodüler lenfosit predominant HL oluşturur. Modern tedavi yöntemleri ile kür oranları %73 ile %85 arasındadır, %5-10 hastada primer refrakter hastalık, %10-30 hastada erken/geç relaps gelişir. Relaps/refrakter olguların %50'si progresif hastalık nedeniyle kaybedilir. Tedavi stratejisini belirleyen en önemli kriter hastalığın evresidir. Tanıda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yaygın kullanılan <sup>18</sup>F-Floro-Deoksi-Glukoz PET (FDG-PET)'ten elde edilen Deauville skoruna ek olarak tümörün fonksiyonel aktif hacminin değerlendirilmesi yani "tümör yükü" uzun süredir HL'daki en güçlü prognostik parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir (3). Tümör yükü sadece tümör yayılımını değil, aynı zamanda tümörün agresifliğini ve bununla ilgili olarak konağın tümöre karşı reaktivitesini de yansıtır. Gerçekte, HL risk sınıflamasında kullanılan prognostik parametreler tümör yükünün indirekt göstergeleridir.

FDG-PET ile tümör yükünü hesaplamak için Metabolik Tümör Volümü (MTV) ve Total Lezyon Glikolizis (TLG) parametreleri kullanılır. HL'da bir tutulum alanındaki metabolik olarak aktif tümörün toplam hacmini cm<sup>3</sup> veya ml olarak hesaplayan ve SUVmax'ın %40'ının üstündeki lezyonların hacmine karşılık gelen MTV ve her lezyonun MTV'sinin aynı lezyondaki ortalama SUV (SUVmean) ile çarpılması ve ardından ölçülen tüm lezyonların eklenmesiyle elde edilen TLG'nin önemli bir prognostik veya prediktif rolü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (4,5).

Çalışmamızın amacı, tedavi öncesi, tedavi sonrası FDG-PET ve interim FDG-PET'ten elde edilen MTV ve TLG gibi tümör yükünü gösteren metabolik FDG-PET parametrelerinin HL hastalarında progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) için prediktif değerini retrospektif olarak araştırmaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. TARİH VE EPİDEMİYOLOJİ**

Hodgkin Hastalığı, Thomas Hodgkin tarafından ilk kez 1832 yılında lenfadenopati ve splenomegalili 7 vakada tanımlanmıştır (6). 1990'ların sonuna doğru Hodgkin hastalığının germinal ve post germinal merkez B hücrelerinden kaynaklanan bir malignite olduğunun anlaşılmasıyla HL olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Bu malign hücreler Red-Sternberg (RS) hücreleri olarak adlandırılırlar (6). Tüm dünyada yeni kanser tanısı alan vakaların binde 6'sını HL hastaları oluşturmaktadır. Amerika'da yeni tanı almış lenfoma vakalarının yaklaşık %10'unu HL hastaları (8260 vaka) oluşturmaktadır (7). Avrupa'daki insidansı yüzbinde 2,4 vaka olarak saptanmaktadır (8,9). Ülkemizde ise bu konuda yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır (10). 2006 yılında yayımlanan "Türkiye'de Kanser İnsidansı" başlıklı çalışmada; HL görülme sıklığı 3,2/100000 olarak bulunmuştur. Sağlam ve arkadaşlarının 2018 yılında Hacettepe Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirdikleri 4239 vaka içeren çalışmanın sonuçlarına göre; lenfomaların %19,7'si HL ve bunların da %91'i Klasik HL olarak tespit edilmiştir (11). HL'nin Türkiye'deki epidemiyolojik bulguları batı literatürü ile benzerdir (10). Ülkemizde tüm lenfoma hastalarının %23'ünü HL'nin oluşturduğu ve bunların da %38'inin kadın, %62'sinin erkek olduğu tesbit edilmiştir (12).

### **2.2. ETİYOLOJİ**

Hodgkin lenfoma etiyojisi tam bilinmemekle birlikte, gelişmesinde birçok faktörün rol aldığı düşünülmektedir.

#### **2.2.1. Sosyoekonomik düzey**

Sosyoekonomik düzeyi yüksek, erken çocuklukta daha iyi yaşam koşullarına sahip, eğitim seviyesi yüksek küçük aile topluluklarında büyümüş olmak risk faktörüdür. Sosyoekonomik düzeyi düşük gruplarda, sıklıkla Epstein Barr Virüsü (EBV) pozitifliği risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (13, 14). HL gelişme riski ile sosyoekonomik düzey arasındaki ilişkiye dair bu bulgular, genel çevresel etiyojistik ve enfeksiyöz ajanlara gecikmiş maruziyeti göstermektedir. Maruz kalınan etken tam olarak saptanamamıştır.

### **2.2.2.Enfeksiyöz Ajanlar**

Farklı çalışmalarda EBV'nin HL'de dönüştürücü ajan olabileceği ileri sürülmüştür. Mueller ve arkadaşları hastalık öncesi dönemde EBV titrelerini araştırmış ve HL başlangıcından önce EBV aktivasyonunda artış saptamışlardır (15). Yeni moleküler teknikler kullanılarak EBV'nin, RS hücrelerinde araştırılması sonucunda görülmüştür ki; EBV pozitifliği gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere oranla daha fazladır. Batı ülkelerinde klasik HL vakalarının yaklaşık %50'si EBV pozitif olup nodüler sklerozan alt tipinde oran %15-30, mikst sellüler alt tipinde ise yaklaşık %70'tir. Buna karşılık gelişmekte olan ülkelerde RS hücreleri içinde EBV pozitifliği %90'ın üstündedir (16,17). Ayrıca insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda da HL görülme riski genel popülasyona göre oldukça fazladır. Diğer virüslerin HL patogenezindeki rolü, henüz tespit edilememiştir (18).

### **2.2.3.İmmünsüpresyon**

İmmünsüpresyonla ilişkili bazı durumlarda HL insidansı artmaktadır. İmmünsüpresif ilaçlarla tedavi, kök hücre nakli ve HIV enfeksiyonu (5-25 kat risk artışı) gibi durumlarda HL sıklığı artmıştır. Organ transplantasyonlarında HL prevalansı %0,2'dir. İmmünsüpresiflerde NHL gelişme riski HL gelişme riskine göre daha fazladır (19, 20).

### **2.2.4.Otoimmün Hastalıklar**

Otoimmün hastalık öyküsü olanlarda, HL gelişme riski artmıştır. Yapılan çalışmalarda; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, ailesel sarkoidoz ve ülseratif kolit öyküsü ile HL gelişme riski arasındaki ilişki gösterilmiştir (21, 22).

### **2.2.5.Aile Öyküsü**

Hasta bireylerin akrabaları arasında HL daha fazla görülmektedir. Bu durum, maruz kalınan ortak çevresel faktörlerle ve genetik yatkınlıkla ilişkili gibi görünmektedir. HL tanılı hastaların yakın akrabalarında, risk oranının 3-5 kat arttığı gözlenmektedir. Genç erişkin HL hastalarının kardeşlerinde, risk oranı 7 kat artarken, tek yumurta ikizlerinde, bu oran 100 kat artmıştır (23, 24).

### **2.2.6.Sigara ve Alkol**

Sigara içenlerde HL görülme riski içmeyenlere göre daha fazladır. Hastalık görülme sıklığı ile alkol kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır (25, 26).



### 2.3. HİSTOPATOLOJİ

Hem Klasik HL hem de nodüler lenfosit predominant HL (NLP-HL), HL şemsiyesi altında sınıflandırılmıştır. Her iki HL alt tipindeki malign hücreler RS hücreleridir. Her ne kadar klasik HL ve NLP-HL'nin RS hücreleri, belirli tümörögenез mekanizmalarını (örn., NF-kB yolak aktivasyonu) paylaşıyorlar da bunlar immünofenotip, spesifik genetik anormallikler, tümör büyümesi ve sağkalımında immün kaçış mekanizmalarının rolü açısından farklılık gösterir. Her iki HL alt tipinde de, lenf düğümünün normal mimarisi, büyük malign olmayan bir enflamatuar hücre popülasyonu ve değişken derecede fibrozis ile karışık malign RS hücrelerinden oluşmaktadır (6). Klasik HL, diğer tüm kanserlerin aksine, tümör kitlesinin sadece küçük bir kısmında (~%1) malign RS hücrelerinin varlığı ile karakterize edilir. Hücresel infiltratın büyük çoğunluğu (~%99), protümör bir mikroçevre oluşturan farklı bağışıklık hücrelerinden (örneğin; fibroblastlar, lenfositler, makrofajlar, eozinofiller) oluşur (27). Reaktif enflamatuar hücreler, RS hücrelerinden gelen uyarılardan etkilenirler. Enflamatuar hücreler RS hücrelerinin büyümesini destekler ve değişken stromal reaksiyonları indüklerler (örneğin, fibroblastların aktivasyonu ve kollajen birikimi). Laküner hücreler nodüler sklerozan (NS) tipte görülürler. Patlamış mısır (popcorn) görünümlü hücreler ise NLP-HL alt tipine özgüdür. Klasik HL'nin tipik immünofenotipi: CD3-, CD20-/+, CD45-, CD30+ ve CD15+' tir.

### 2.4. SINIFLANDIRMA

Hodgkin lenfoma'da farklı sınıflamalar (Jackson and Parker, Lukes and Butler, Rye Conference, R.E.A.L. Classification) mevcuttur. Ancak güncel olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği sınıflama kullanılmaktadır (Tablo 1). DSÖ 2016 sınıflamasına göre HL klasik ve NLP-HL olmak üzere 2 ana sınıfa ayrılmıştır (28, 29). Yaş ve bölgesel olarak sıklığı değişmekle beraber genel olarak, gelişmiş ülkelerde NS tip HL, tüm olguların 2/3'ünü oluşturmaktadır. Türkiye ve gelişmekte olan ülkelere ise Mikst sellüler (MS) tip HL en sık görülen tiptir (30).

**Tablo 1. Hodgkin Lenfoma-Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması.**

A. Nodüler lenfosit predominant HL (NLP-HL)	
B. Klasik HL	1. Lenfositten zengin (LZ)
	2. Nodüler sklerozan (NS)
	3. Mikst sellüler (MS)
	4. Lenfositten fakir (LF)

#### **2.4.1. Nodüler Lenfosit Predominant-HL (NLP-HL)**

Tüm HL olgularının yaklaşık %5'ini NLP-HL oluşturur. 30-50 yaş arasında ve erkeklerde daha sıktır (erkek/kadın oranı=3:1). En sık servikal lenf bezleri tutulmakla birlikte, aksiller ve inguinal lenf nodları da başvuru anında tutulmuş olabilir. Mediastinal lenf nodu, dalak ve kemik iliği tutulumu ise çok nadirdir. Diğer HL tiplerine göre daha iyi seyirlidir, prognoz ve yaşam süresi daha iyidir. Geç relapsların görülebilmesi diğer HL'den farklı özelliklerinden biridir (31,32). NLP-HL'nin anahtar morfolojik özelliği, RS hücrelerinin atipik bir varyantı olan lenfositik ve histiyositik hücre (L&H) veya L&H varyantının bulunmasıdır. Bu hücreler zaman zaman 'popcorn' hücre olarak isimlendirilir. Klasik HL'nin akut ve kronik inflamatuvar hücreleri içeren polimorf arka planının aksine küçük B lenfositleri, foliküler dentritik hücreler ve foliküler CD57+ T lenfositlerinden oluşan bir arka planı vardır. Klasik HL'da olduğu gibi fibrozis bulunmaz, nodüler yapı hakimdir (33). EBV ile ilişkisi yoktur.

#### **2.4.2. Klasik Hodgkin Lenfoma**

Tüm lenfomaların %95'i klasik HL dir. Türkiye'de ve diğer gelişmekte olan ülkelerde en sık Mikst sellüler tip HL, gelişmiş ülkelerde ise NS-HL daha sık görülmektedir. Bu ülkelerde tüm olguların 2/3'ünü NS-HL oluşturmaktadır. Yaş dağılım eğrisi bimodal özellik göstermekte olup ilk pikini 10-35 yaş arasında, ikinci pikini ise 70'li yaşlarda yapar (31). Klasik HL morfoloji, RS hücre miktarı ve arka plan infiltrata göre 4 histolojik alt tipe ayrılır. Malign RS hücresi, CD15-pozitif, CD30-pozitif ve CD45-negatif ile karakteristik immünofenotipik patern Klasik HL'nin tüm alt tiplerinde izlenir.

#### **2.4.2.1. Nodüler Sklerozan Klasik-HL (NS-HL)**

Nodüler sklerozan HL, Klasik-HL'nin en yaygın alt tipidir. Gelişmiş olan ülkelerde, klasik-HL vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 28 olup, kadınlarda kısmen daha fazladır ve iyi prognozludur (34). Hastaların önemli bir kısmı mediastinal kitle (%80) ve bulky hastalık (%54) ile başvurur. Kemik iliği tutulumu nadirdir (%3). Histolojik incelemede, bant oluşturuç sklerozun enflamatuar hücreler ve arka planında neoplastik lakuner tip RS hücreleri ile karakterizedir (35, 36).

#### **2.4.2.2. Mikst Sellüler Klasik-HL (MS-HL)**

Gelişmekte olan ülkelerde vakaların neredeyse yarısını oluştururken gelişmiş endüstriyel toplumlarda tüm HL'lerin %15-25'ini oluşturur. HIV'li hastalarda en sık görülen tiptir. Histolojik incelemede RS hücreleri, sklerozan fibrozis olmayan diffüz, mikst, enflamatuar bir arka plana dağılmıştır. Epstein-Barr kodlanmış latent membran proteini 1 ve EBV küçük nükleer RNA transkriptleri, NS'den çok daha sıktır (yaklaşık olarak vakaların %75'i). Erkek/kadın oranı 3/1 dır. LZ-HL ve NS-HL histopatolojik tiplere göre daha kötü prognozludur (37, 38).

#### **2.4.2.3. Lenfositten Zengin Klasik-HL (LZ-HL)**

Klasik HL'nin %3-5'ini oluşturur. %70 oranlarında erkek cinsiyet üstünlüğü saptanır. Ortalama yaş diğer HL alt tiplerine göre daha yüksektir. Tanı anında hastalar 50 yaş üzerindedir. Hastalar, bulky mediastinal tutulum olmaksızın periferik lenfadenopatiyle başvururlar. Genellikle erken evrede tanı konur. Küçük lenfositlerin nötrofil ve eozinofil içermeyen nodüler veya diffüz hücresel arka planında yayılmış RS hücrelerinden oluşur. NHL'ye özellikle de diffüz büyük hücreli lenfomaya dönüşme riski daha fazladır. Buna rağmen 10 yıllık sağkalım %90'dan fazladır. Güncel tedavi yöntemleri uygulandığında prognozu çok iyidir (34, 39).

#### **2.4.2.4. Lenfositten Fakir Klasik-HL (LF-HL)**

Gelişmiş ülkelerde HL'lerin %1'inden azını oluşturur. Erkek cinsiyet hakimdir ve ileri yaşlarda görülür. En sık başvuru abdominal lenf nodu tutulumu ve dalak, karaciğer, kemik iliği gibi ektranodal tutulumlar şeklinde olmaktadır. Tümör dokusu, RS hücreleri tarafından diffüz infiltridir ve önemli bir reaktif inflammatuar hücre içermez (40). Diğer klasik HL alt tipleri ile karşılaştırıldığında daha agresif bir hastalık seyrine sahiptir. Sıklıkla HIV enfeksiyonu ile birlikte görülür (41).

## 2.5. KLİNİK

Hodgkin lenfoma genellikle; ağrısız, hassas olmayan, lastik kıvamında servikal veya supraklaviküler lenfadenopati olarak ortaya çıkar. Hastalık tipik olarak tek bir lenf nodunda ortaya çıkar ve komşu lenf nodlarına aşama aşama yayılır. Mediastinal tutulum, sol veya sağ servikal lenfadenopati hastaların yaklaşık %60'ında görülür ve en sık görülen üç hastalık bölgesidir. Sıklık sırasına göre diğer bölgeler; splenik, aksiller, abdominal, hiler veya inguino-femoral bölge olarak sıralanır. MS-HL ve LF-HL olgularında lenf nodları genellikle mobil olma eğiliminde olup komşu dokulara yapışıklık göstermez. NS-HL'da ise lenf nodları daha sert ve çevre dokulara yapışık olabilir (42).

Mediastinal kitleler tanıdan önce oldukça büyük boyutlara ulaşabilir. Tümör transvers uzunluğunun >10 cm olması veya en uzun transvers uzunluğu transtorasik uzunluğunun 1/3'ünü aşan mediastinal kitle "büyük mediastinal kitle" veya "bulky" olarak adlandırılabilir ve erken evre hastalıkta kötü prognoz göstergesidir.

Gece terlemesi, ateş ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybetmek B semptomları olarak adlandırılır. Hodgkin lenfomada, B semptomları %25-40 olguda saptanır. B semptomları; evreleme, prognoz belirlenmesi ve tedavi seçiminde önemlidir. Yaşlı hastalar ve ileri evre hastalıkta, B semptomları daha sık görülmektedir (43).

HL ile birlikte çeşitli paraneoplastik sendromlar tariflenmiştir. HL hastalığıyla birlikte progresif multifokal lökoensefalopati, subakut serebellar dejenerasyon, nekrotizan myelopati, subakut duyuşal ve motor nöropati, Gullian Barre sendromu ve granulomatöz angitis bulguları görülebilir.

Dalak tutulumu %30-40 ve kemik iliği tutulumu %5-14 oranlarında görülmektedir (44,45). Ekstralenfatik tutulumda ise sıklık; akciğerler %44, kemik %22, karaciğer %18 ve böbrek tutulumu %5 olarak bildirilmiştir (46).

## 2.6. TANI

Hodgkin Lenfoma'da tanı için eksizyonel biyopsi önerilmektedir. Tru-cut ve ince iğne biyopsisi çoğunlukla yanlış negatif sonuçlara yolaçabilir bunun sonucunda tedavi gecikebilir. HL'da eksizyonel biyopsi yapılmalıdır. Çünkü tümör dokusunun

içeriğinde malign hücre sayısı azdır. Tüm kitlenin değerlendirilmesi yanlış negatif sonuçları ortadan kaldırır (47, 48).

## 2.7.EVRELEME

Lenfomanın evrelemede Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır. Lenfoma evreleme ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde, <sup>18</sup>F-florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)- bilgisayarlı tomografi (BT) FDG PET/BT standart hale gelmiş olan görüntüleme yöntemidir (49,50). Günümüzde Ann Arbor sınıflamasının, sistemik ve çok yönlü uygulamaların kullanımının artması nedeniyle tedavi seçimini yönlendirmedeki etkisi azalmıştır. Fakat, hastalığın yaygınlığının anatomik olarak belirlenmesi için Ann Arbor sınıflamasının bir modifikasyonu önerilmektedir (49). Tablo 2’de özetlenmiş olan Lugano Sınıflaması (gözden geçirilmiş Ann Arbor sınıflaması)’na göre hastalar; tutulan lenf nodu sayısı ve lokalizasyonuna bakılarak yapılan değerlendirme ile dört evreye ayrılır. Ayrıca tüm vakalar; hastalıkla ilişkili semptomların yokluğuna (A) ya da varlığına (B) göre alt bölümlere ayrılır.

Bilgisayarlı Tomografi ile belirlenen Bulky hastalık için X isimlendirmesi artık gerekli değildir, bunun yerine en büyük çapın kaydedilmesi önerilmektedir (49). Ekstranodal hastalık için E isimlendirmesi; sadece, nodal tutulum yokluğunda sınırlı ekstranodal tutulum ve evre II hastalıkta ekstranodal alana direkt uzanım ile ilgilidir. İleri evre hastalıkla ilgili bir isimlendirme değildir (49).

HL’da, FDG PET/BT yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. 2009 yılında Fransa’nın Deauville kentinde yapılan uluslararası bir toplantıda HL’da FDG-PET yorumlama için basit ve tekrarlanabilir bir kriter üzerinde görüş birliği oluşmuştur (Tablo 3). PET teknolojisinde birim doku başına gerçekleşen radyofarmasötik tutulumu hesaplanarak “Standardized Uptake Value” (SUV) elde edilir. Bu parametre tümörün metabolik aktivitesini gösteren bir değişkendir. Herhangi bir lezyonun maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktivite tutulumuna oranlanarak maksimum standardize edilmiş uptake oranı (SUVmax) adı verilen semikantitatif bir parametre hesaplanır. Deauville kriterleri da mediastinal kan havuzu ve karaciğer SUVmax değerine düzenlenmiştir. Ortaya çıkan 5-nokta Deauville skalası, interim PET bulgularına dayanan risk-adapte tedavinin yolunu açmış ve FDG-PET/BT’nin primer evreleme ve tedavi sonundaki rolünün oluşmasını

sağlamıştır (50). 2014 yılında Lugano sınıflaması lenfoma evrelemesi güncellenmiş ve FDG-PET/BT, standart evrelemeye resmi olarak dahil edilmiştir.

**Tablo 2. Lugano (gözden geçirilmiş Ann Arbor) Sınıflaması**

<b>Evre I</b>	Tek lenf nodu bölgesinin (servikal, aksillar, inguinal, mediastinal gibi) ya da tek lenfoid yapının (dalak, timus ya da Waldeyer halkası gibi) tutulmuş olması
<b>Evre II</b>	Diyafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulmuş olması. Hiler nodlar lateralize olarak değerlendirilir ve iki taraflı olduğunda evre II hastalık oluşturur. Anatomik bölgelerin sayısı belirlenirken, mediasten içindeki tüm nodal grupların tek bir lenf nodu bölgesi olduğu düşünülür ve hiler nod ek bir lenf nodu bölgesi oluşturur
<b>Evre III</b>	Diyafragmanın her iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinin veya lenfoid yapıların tutulmuş olması. Evre III-1: splenik, çölyak veya portal nodların tutulumunu Evre III-2: paraaortik, iliak, inguinal veya mezenterik lenf nodlarının tutulumunu ifade eder.
<b>Evre IV</b>	Eşlik eden lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın, bir veya daha fazla ekstranodal organ veya dokunun yaygın veya ilerlemiş hastalığı
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tüm vakalar; açıklanamayan ateş, gece terlemesi, son 6 ayda vücut ağırlığının %10'u aşan kilo kaybını içeren sistemik semptomları bulundurup (B) bulundurmamasına (A) göre alt sınıflara ayrılır.</li><li>• E tanımı, komşuluk yolu ile görülen ekstranodal yayılımı ifade eder. Yaygın ekstranodal hastalık evre IV olarak tanımlanmıştır</li><li>• Bulky hastalık: BT'de nodal kitle çapının <math>\geq 10</math> cm ya da herhangi bir torasik vertebra seviyesinde transtorasik çapın 1/3'ünden büyük olması</li></ul>

**Tablo 3. Deauville kriterleri**

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

### **2.8. PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Optimum tedavi yoğunluğunun ve süresinin belirlenmesinde, hangi hastaların nüks açısından yüksek riskli olduğunun saptanması önem arz eder. Erken evre (Evre 1-2) olgular tanı anında, bazı faktörler ve bu faktörlerin sayısına göre (yaş, sedimentasyon, B semptomlarının varlığı, tutulan alan sayısı, bulky hastalık) 2 risk grubuna ayrılır. Olumsuz risk faktörleri için farklı grupların önerileri vardır. En sık kullanılan öneriler Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG), Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı (EORTC) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) önerileridir (Tablo 4) (51-53).

İleri evre (Evre 3-4) olgularda ise Uluslararası Prognostik Skor (IPS) kullanılmaktadır (Tablo 5). Daha önce yapılan çalışmalarda IPS'in hem 5 yıllık progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalımda prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (54,55). Ancak; IPS dahil, güncel prognostik modeller, düşük etkinlik ve zayıf öngörü gücü ile riske uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesini yeterince destekleyememektedir (56). Yüksek duyarlılık ve özgüllük ile HL evreleme ve yanıt değerlendirmesinde standart yöntem haline gelmiş olan PET'in, IPS ve klinik veriler ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, PET tek anlamlı prognostik faktör olarak tesbit edilmiştir (57-60). Ayrıca yapılan çalışmalarda, tedavi sonundaki PET pozitifliğinin hastalık tekrar riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

**Tablo 4. Evre 1-2 Hodgkin lenfoma-olumsuz risk faktörleri**

<b>Risk Faktörü</b>	<b>GHS (51)</b>	<b>EORTC (52)</b>	<b>NCCN (53)</b>
<b>Yaş</b>	(-)	≥50	(-)
<b>Sedimantasyon ve B semptomu</b>	>50 mm/s ve asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu var	>30 mm/s ve B semptomu var >50 mm/s veya bir B semptomu var	>50 mm/s ve asemptomatik, veya herhangi bir B semptomu var
<b>Nodal alan sayısı</b>	≥3	≥4	≥4
<b>Mediastinal kitle</b>	Mediastinal kitle oranı >0,33	Mediastinal kitle oranı >0,35	Mediastinal kitle oranı >0,33
<b>Bulky hastalık</b>	(-)	(-)	>10 cm
<b>Ekstranodal lezyon</b>	Var	(-)	(-)

GHS: Alman Hodgkin Çalışma Grubu, EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı, NCCN Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

**Tablo 5. Evre 3-4 Hodgkin lenfoma için Uluslararası Prognostik Skor (IPI) (62)**

<b>Risk Faktörü*</b>	<b>Risk Skoru</b>	<b>5 yıllık PFS</b>
Albumin <4gr/dl	• 0-2 puan	• 0: %84
Hemoglobin<10,5gr/d	düşük risk	• 1: %77
Erkek cinsiyet	• 3-4 puan orta	• 2: %67
Yaş ≥45	risk	• 3: %60
Evre IV hastalık	• 5-7 puan	• 4: %51
Lökositoz (>15,000/mm <sup>3</sup> )	yüksek risk	• 5-7: %42
Lenfopeni (Lökosit sayısının %8'inden az veya<600mm <sup>3</sup> )		
*Her risk faktörü 1 puandır		



## **2.9. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

Lenfoma hastalarının tedavisi ve takibinin uzun olması belirli aralıklarla hastalığın görüntülenmesini gerektirmektedir.

### **2.9.1.Ultrasonografi**

Servikal, aksiller ve inguinal bölgeler gibi yüzeysel LAP'lerin değerlendirilmesi ve biyopsiye klavuzluk etmesi amacıyla kullanılır. Abdominal bölgede de kullanılmakla beraber görüntüleme sırasında gaz ve abdominal yağlanma derecesinin, sonuçlar üzerinde belirgin değişikliklere neden olmasından ötürü, bu bölgede ultrasonografinin tanısal değeri düşüktür (63).

### **2.9.2.Bilgisayarlı tomografi (BT)**

BT, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenilir olması nedeniyle evrelemede en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir (64,65). Boyun, toraks, abdomen ve pelvis yaklaşık 1 mm uzaysal rezolüsyon ile 25 saniyede modern multidetektör sıralı BT tarayıcılar ile taranabilmektedir. Bu alanlar için uygulanacak BT görüntülemenin her biri hastaya 20-25 mSv doz vermektedir.

BT ile nodal yayılımın tanımlanması boyut kriterine dayanmakta olup, genel olarak kısa aksı 10 mm'den büyük lenf nodları pozitif kabul edilir. Fakat lenfomalarda, kısa aks ölçüsünden bağımsız olarak en uzun transvers boyutu >1,5 cm olan lenf nodları büyümüş kabul edilir. En uzun boyutu 1.1 ile 1,5 cm arasında olan lenf nodlarında kısa aks >1cm ise büyümüş kabul edilir (65). HL rutin evrelemesi ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde sadece PET/BT kullanımı önerilse de özellikle lenf nodlarının boyutlarının daha net bilinmesinin gerektiği bilimsel çalışmalarda, barsak segmentlerinin lenfadenopati ile ayırımında, santral/mediyastinal damar yapılarındaki kompresyon/tromboz tespitinde kontrastlı BT evrelemeye eklenmelidir. Kontrastlı BT, radyoterapi planlamasında da tercih edilir (49).

Yakın zamanda PET-BT'nin tedaviye yanıt değerlendirmesinde kazandığı ilgi nedeniyle Uluslararası Çalışma Grubu (IWG), FDG-tutan lenfomaların evrelemesine kontrastlı BT'nin eklenmesini hangi yöntemin tedavi yanıtını daha iyi gösterdiğine yönelik bazal bir görüntüleme elde etmek amacıyla önermektedir (66).

### **2.9.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)**

Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle boyun bölgesinde olmak üzere lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT'den daha üstün olsa da göğüs ve batin lenf nodlarında solunum artefaktları sorun oluşturabilmektedir. Bu nedenle daha çok şüpheli kemik iliği tutulumunu ve merkezi sinir sisteminin lenfoma tutulumunu değerlendirmede kullanılmaktadır (67,68). Klasik HL'nin santral sinir sistemi tutulumu ya da paraneoplastik nörolojik sendromlar ile uyumlu nörolojik bulguları olan hastalar, MRG ile değerlendirilmelidir.

Birçok hastanın genç yaşta HL tanısı alması, tedavi ve postremisyon takip boyunca çok sayıda görüntülemeye ihtiyaç duyulması nedeniyle radyasyon maruziyeti olmayan tüm vücut MRG'nin (WB-MRI) takipte kullanılması gündemdedir. Diffüzyon genişletilmiş (DWI) WB-MRI, Mayerhoefer ve arkadaşları tarafından 140 hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada FDG-PET/BT ve kontrastlı BT ile benzer tanısal değer sergilemiştir (67).

PET/MRI ve PET/BT'yi karşılaştıran çalışmalar, MRG'nin yumuşak doku ve kemik iliğinde yüksek kontrast rezolusyonu avantajını PET ile kombine ederek kullanmanın PET/BT'nin görüntüleme kalitesiyle benzer özellikte olduğunu ortaya koymaktadır (69,70).

### **2.9.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**

Pozitron emisyon tomografisi, pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden oluşan anihilasyon fotonlarının üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron yayarak bozulan radyonüklidler, genellikle çok kısa yarı ömürlü ve düşük atom numaralı elementlerdir. Doğada bulunmayan ve sadece yapay olarak üretilen bu radyonüklidler, çekirdeklerindeki proton fazlalığı nedeniyle çekirdekten pozitron (pozitif yüklü elektron) atmak suretiyle radyoaktif bozunmaya uğrarlar. Pozitron (+), elektronla aynı kütleye sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü, kısa ömürlü bir parçacıktır. Pozitronlar protondan zengin kararsız izotopların bozunması sonucu oluşurlar. Çekirdekte bir proton nötrona dönüşür. Bu dönüşüm sırasında pozitronlar çekirdekten belli bir enerji seviyesi aralığında yayılırlar. Pozitron, hastanın vücudunda enerjisine bağlı olarak yok olmadan önce dokuların içinde kısa bir mesafe ilerler. Flor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) için bu mesafe ortalama 0,3 mm'dir. Karşılaştığı başka bir atomun elektronu ile çarpışarak enerjiye dönüşür ve birbirine 180 derece zıt açı ile

hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları oluşturur (71). Oluşan foton çiftleri, hastanın içinden geçebileceği halka şeklindeki dedektör içine yerleştirilmiş kristaller tarafından saptanır. PET dedektör halkasına, zıt yönde ve aynı anda (birkaç nanosaniye farkla) ulaşmayan foton çiftleri, PET tarayıcısı tarafından algılanmaz (72). Sintilasyon, dedektörde bulunan kristallere ulaşan fotonlar sayesinde oluşur (73). PET görüntüleme, sintilasyon kristali, 511 keV'lik fotonları durdurabilecek yoğunlukta bir madde olmalıdır. Şu anda kullanılan PET tarayıcılarında Bizmutgermanat (BGO), Gadolinium oksitortosilikat (GSO) ve Lutesyum oksitortosilikat (LSO) kristalleri gibi yoğun, inorganik, katı sintilatörler tercih edilir. Kristale çarpıp sintilasyon oluşturan fotonlar, foton çoğaltıcı tüplerde durdurulurlar. Çok sayıda foton çoğaltıcı tüp, kristalin yüzeyine sıkı bir şekilde yerleştirilmişlerdir. Düşük enerjili sintilasyon fotonları tüp katodunda elektronlara dönüşürler ve tüp çıkışında voltaj sinyalleri elde edilir. Bu sinyaller kayıt ünitesinde görüntüyü oluşturacak şekilde işlenir ve rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir. PET görüntüleme hastadan gelen radyoaktif fotonların algılanmasıyla görüntü oluşturulması işlemine 'emiyon görüntüleme' adı verilir (74). Yeni nesil PET tarayıcılarda PET dedektörünün önüne BT dedektörü yerleştirilerek geliştirilen entegre (hibrid) PET/BT sistemlerinde X-ışını kullanımı sayesinde radyasyon maruziyeti artsa da bu yöntem ile çok daha kısa sürede ve çok düşük gürültü düzeyi ile atenüasyon (fotonların değişik doku katmanlarından geçerken kaybettiği enerjileri hesaplamak ve düzeltmek) düzeltilmesi yapılabilmektedir (75).

#### **2.9.4.1. FDG Tutulum Mekanizması ve Biyodağılımı**

PET sayesinde, organizmada oluşan biyokimyasal ve fonksiyonel değişikliklerin invazif olmayan, kantitatif değerlendirmesi yapılabilir. Günümüzde en sık kullanılan işaretleyici, glukoz analogu olan FDG'dir. Dokudaki FDG birikimi, dokunun glukoz kullanımıyla doğru orantılıdır. Glukozun artmış kullanımı, birçok kanser türünde karakteristiktir. FDG ve glukoz, plazmadaki oranlarına bağlı olarak hücrelere taşınmak için rekabet ettiğinden, FDG'yi uygulamadan önce hastayı aç bırakarak kan glukoz düzeyini bazal seviyede tutmak gerekir. Ayrıca, FDG'nin iskelet ve kalp kasında tutulumunu önlemek için insülin seviyeleri bazal düzeyde olmalıdır.

Glukoz membran taşıyıcı proteinler (Glut 1-4) aracılığıyla hücre içine alındıktan sonra tümör hücrelerinde normal hücrelere göre daha çok sentezlenen

heksokinaz enzimi ile hidroksil grubu yerine florin yerleştirilmesiyle fosforilize edilerek FDG-6-fosfat'a dönüştürülür (73). Bu aşamadan sonra katabolize edilmez ve hücre içinde birikerek PET görüntüleme yapılmasına olanak sağlar (74). Neoplastik hücrede GLUT-1 glukoz taşıyıcı sentezi artışı ve artmış heksokinaz aktivitesi meydana gelir. FDG'nin kinetiği göz önüne alındığında, değerlendirme için yeterli veri sağlayabilecek görüntüler en sık enjeksiyondan yaklaşık 60 dakika sonra elde edilir. Fakat bu süre oldukça değişkendir ve bazı tümörlerde FDG konsantrasyonu 4-6 saate kadar platoya ulaşmaz.

Malign dokuya FDG alım artışı yalnızca proliferasyonun artan metabolik talebi nedeniyle değil, aynı zamanda tümör hücrelerinin genel olarak yeterli oksijen varlığında bile tüketilen aynı miktarda glikoz için aerobik glikolizden daha az ATP sağlayan anaerobik glikolizi tercih etmesiyle olur. Bu durum, Warburg etkisi olarak da bilinir (76). Patolojik tutulumları değerlendirebilmek için FDG'nin fizyolojik tutulum bölgeleri bilinmelidir. Ağız tabanında fizyolojik FDG tutulumu görülebilir. Tükürükteki FDG konsantrasyonunun fizyolojik glikoz konsantrasyonundan daha fazla olduğu saptanmıştır (77). Larenks ve vokal kordlarda hafif, simetrik tutulum fizyolojik olup, enjeksiyon sonrası konuşan veya sakız çiğneyen hastalarda larenkste ve masseter kas grubunda daha yoğun FDG tutulumu izlenir. Çocuklarda timusta, koronal kesitlerde ters 'V' şeklinde, diffüz ve homojen FDG tutulumu izlenir (78). Bu tutulum genellikle adolesan döneminde kaybolur. Timik tutulum, kemoterapi sonrası timus hiperplazisi nedeniyle de görülebilir (79). Özellikle baş, boyun bölgesinde ve toraksta supraklaviküler alanlar, mid-aksiller çizgi ve posterior mediastende paraspinal alanlarda kahverengi yağ dokusunda yoğun FDG tutulumu saptanabilir (80). Kahverengi yağ dokusuna ait tutulum daha çok soğukta ve kadınlarda, kahverengi yağ dokusundaki artmış anaerobik metabolizma ve adrenerjik reseptör konsantrasyonu nedeniyle ortaya çıkar (81). Miyokardial tutulum kan glukoz düzeyine ve açlık durumuna göre değişkenlik gösterir. Açlıkta miyokardial FDG tutulumu daha azdır çünkü açlıkta besin kaynağı olarak öncelikle yağ asitleri kullanılır ve serum insülin seviyesi düşüktür (80). Torasik lenfoma olgularında yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı ve proteinin serbest olduğu bir diyet PET çekiminden 3-6 saat önce verildiğinde miyokardial tutulum azalacak ve mediastinal, perikardial ve kardiyak lenfomatöz tutulumlar daha doğru değerlendirilebilecektir. Normal meme dokusunda proliferatif glandüler doku nedeniyle orta düzeyde, diffüz FDG tutulumu saptanabilir

Gastrointestinal sistemde, özefagusta gastroözefageal reflü veya özefajit nedeniyle düşük düzeyde, lineer FDG tutulumu görülebilir (80). Midede, düşük-orta düzeyde fizyolojik FDG tutulumu izlenir. Özellikle fundusta lokalize diffüz tutulum nadiren de olsa malign tutulumlar ile karıştırılabilir. Fokal ve irregüler tutulumlar, daha çok maligniteye işaret etse de BT'nin yardımı olmadan lokal gastrit dışlanamaz (82). İnce bağırsaklarda aktivite tutulumu değişkenlik gösterir ve genellikle düşük düzeydedir. Kolonik aktivite ise oldukça yoğun olabilir ve kolonun tamamını etkileyebilir. Çekumda, muhtemelen lenfoid doku yoğunluğuna bağlı olarak kolonun diğer kısımlarına göre daha yoğun FDG birikimi görülür (80). Karaciğerde genellikle homojen ve düşük düzeyde FDG tutulumu izlenirken, dalak daha düşük düzeyde aktivite tutulumu gösterir (83). Granülosit koloni stimulan faktör tedavisi alan hastalarda ve dalak dışı enfeksiyonlarda dalakta diffüz artmış FDG tutulum görülebilir. Safra kesesinde, kronik kolesistit gibi durumlar dışında FDG tutulumu çok sık değildir. Bu bölgede aktivite izlenmesi durumunda safra kesesi adenokarsinomu, koleduktal kanser veya karaciğerde primer veya metastatik hastalık ayırıcı tanıda düşünülmelidir (82). Testislerde simetrik, diffüz aktivite tutulumu izlenir. Tutulum oranı orta düzeyde olup yaşla azalabilir (84). Genitoüriner sistemde, glukozun aksine FDG böbrek tübüllerinden reabsorbe olmaz, bu nedenle üriner sistemde yoğun aktivite gözlenir (85). Obstrüksiyon veya dilatasyon olması dışında üreterlerin boydan boya izlenmesi beklenmez. Ancak hastanın sırtüstü uzanmasına bağlı olarak göllenen fokal aktiviteler batında over tümörleri veya lenf nodu ile karışabilir (82). Endometrial aktivite değişkenlik göstermekle birlikte, menstrüasyon sırasında belirgin tutulum görülebilir. Overlerde; enflamatuar olaylar, ovülasyon ve bazı over kistleri LAP ile karışabilecek fokal tutulumlara sebep olabilir. Fokal artmış tutulum fizyolojik korpus luteum kistinde de izlenebilir (85). Kas-iskelet sisteminde, osteofitler metabolik aktivitelerine göre değişkenlik gösterecek şekilde FDG tutulumu gösterirler. Kas tutulumları ise genelde daha düşük düzeydedir. Çekimden önceki birkaç günde veya enjeksiyondan sonraki tutulum fazında ağır kas aktivitesi yapanlarda daha yoğun tutulumlar izlenebilir (86). Hiperventilasyonda, diyafragmanın ve interkostal kasların aktivitesi nedeniyle bu bölgelerde FDG tutulumunda artış olabilir (80). Hastanın aç olmaması veya insülin kullanımı da iskelet kaslarına insülin aracılığıyla FDG alımını artırdığı için tüm vücutta diffüz tutulumu neden olur. Kemik iliğinde genellikle hafif, karaciğerden daha düşük düzeyde, homojen aktivite tutulumu gözlenir. Kemoterapi

sonrası ilk bir ay içerisinde, granülosit koloni stimulan faktör, hematopoetik büyüme faktörü veya eritropoetin gibi hematopoetik sitokinlerle yapılan tedaviye bağlı olarak artmış kemik iliği aktivitesi izlenir. PET görüntülerinin değerlendirmesinde bu bulgular yanlış pozitif sonuçlara, PET rezolüsyon sınırlarının altında kalan mikroskopik tutulumlar da yanlış negatif sonuçlara neden olur. Yine de fokal ve yoğun kemik iliği tutulumları, kemik iliği biyopsisinin negatif olması durumunda bile MR veya hedefe yönelik biyopsi ile değerlendirilmelidir (87). Radyoterapi alanlarında ise kemik iliğinin yerini yağ dokusu alması nedeniyle FDG tutulumunda azalma izlenir

#### **2.9.4.2.FDG-PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi**

PET görüntüleri değerlendirilirken patolojik tutulum alanlarının tespit edilmesi için fizyolojik tutulum alanları bilinmelidir. Lenfoma hastaları değerlendirilirken karaciğere veya zemin aktivitesine oranla artmış FDG tutulum alanları ve bu alanların lokalizasyonları belirlenir. PET’te birim doku başına gerçekleşen radyofarmasötik tutulumu, “Standardized Uptake Value” (SUV) hesaplanarak sayısal bir değer verilebilir. Belirlenen odakların maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak maksimum standardize edilmiş uptake oranı (SUV<sub>max</sub>) adı verilen semikantitatif bir değer elde edilir (88,89). SUV’u etkileyen birçok faktör vardır. Yağ hücrelerinde düşük glukoz metabolizması olması nedeniyle, zayıf hastalarda iskelet kasları ile malign doku FDG alımı için yarışırken, obez hastalarda vücut ağırlığının önemli bir kısmını oluşturan yağ dokusu yarışa katılmaz ve lezyon SUV değeri daha yüksek bulunur (90). Ölçüm zamanı da SUV’u etkiler. Uygulamadan sonraki ilk 2 saatte çoğu lezyonda FDG tutulumu hızlıca artar, 2 saatten sonra artış hızı azalır. Erken çekim düşük SUV sonuçlarına, geç çekim ise daha yüksek değerler bulunmasına neden olur. Hastanın kan glukoz düzeyi, FDG’nin heksokinaz tarafından fosforile edilmek için glukoz ile yarışmasından dolayı önemlidir. Glukoz düzeyinin yüksek olması durumunda SUV düşük çıkacaktır. FDG’nin klirensi hücredeki heksokinaz/glukoz-6-fosfataz oranına bağlıdır. Normal ve enflamatuvar dokular göreceli olarak daha fazla glukoz-6-fosfataza sahiptir ve çoğu malign hücreden daha hızlı klirens gösterir. Malign dokular ise zamanla FDG biriktirmeye devam edecektir. Dual faz adı verilen, erken ve geç çekimlerden oluşan protokolün mekanizması da buna dayanır. Lezyonun boyutu ‘parsiyel volüm etkisine’ yol açarak küçük lezyonlarda daha düşük SUV hesaplanmasına neden olabilir. Genel olarak 3 cm’den küçük her lezyonda parsiyel volüm etkisi olur. SUV ölçümünü etkileyebilecek

diğer parametreler ise, geri plan aktivitesi, FDG ekstrasvazasyonu, rekonstrüksiyon parametreleri, atenüasyon düzeltmesi, nefes alıp verme olarak sıralabilir (90).

SUVmax kullanımındaki en önemli zorluklardan biri, tümör heterojenitesi ve görüntü gürültüsünden önemli ölçüde etkilenmesidir. Çünkü tek bir vokselde ölçülmektedir. Bu faktör, SUVmax değerlerinde yüksek bir dalgalanmaya yol açar. Sonuç olarak, tekrarlanan tümör SUVmax ölçümleri %5 ila %30 arasında bir yanlılık (bias) gösterebilir. Yapılan birçok çalışmada teknik detaylara dikkat gösterildiğinde, SUV'un yüksek oranda çalışmalar arası tekrarlanabilir olduğu %20'den az hata payı ve %95 güven aralığı ile gösterilmiştir (90). SUVmax klinik pratikte en çok kullanılan parametredir. Ortalama SUV (SUVmean) tümör çevresinden çizilen ilgi hacmi (volume of interest) içerisindeki ortalama piksel değerini yansıtır. Ayrıca son zamanlarda PET görüntülerinde tümör yükünün belirlenmesi amacıyla MTV ve TLG gibi bazı volümetrik parametreler kullanılmaya başlanmıştır (90). MTV, lezyon çevresinden çizilen ilgi alanı (ROI) ile ölçülen üç boyutlu total volümü göstermektedir. TLG ise MTV ile SUVmean değerlerinin çarpımından elde edilmektedir ve birlikte metabolik tümör yükünü gösteren parametreler olarak bilinmektedirler (90).

#### **2.9.4.3.Hodgkin Lenfomada <sup>18</sup>F-FDG PET/BT**

Lenfomada PET uygulamaları ilk kez 1987 yılında bildirilmiştir. Lenfomada evreleme, yeniden evreleme, tedavi yanıtının (erken ve geç dönemde) değerlendirilmesi, prognozu belirleme, takip, radyoterapi uygulanacak veya biyopsi alınacak bölgenin belirlenmesi gibi birçok konuda klinisyenlere yardımcı olabilmektedir. Değerlendirmede belirgin bir sınır değer olmamakla beraber fizyolojik tutulum alanları dışında kalan alanlarda mediastinal kan havuzu veya karaciğer ile dalak tutulumundan düşük veya eşit tutulumun olması genellikle negatif sonuç olarak değerlendirilmektedir.

Hodgkin lenfomada Hutchings ve ark. (91) tarafından yapılan farklı alt tiplerin FDG-PET tutulumunun lezyon bazındaki metabolik aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ortanca SUVmax değerleri; NLP-HL' de (n: 12) 8,3 g/ml, NS-HL' de (n: 147) 11,2 g/ml, MS-HL' de (n: 36) 14,6 g/ml, sınıflandırılmayan klasik lenfomada (n: 13) 13,1 g/ml saptanmıştır.

#### 2.9.4.4. Evrelemede PET/BT

PET/BT, günümüzde lenfoma hastalarının evrelendirilmesinde güvenle kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. FDG-PET ile HL'nın I ve II. evresindeki, evre değişiklikleri tedavi sürecini de değiştireceğinden daha yararlı olmaktadır. Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ek olarak %30 hastada ilave hastalık bölgesi belirleyebilir. Lenfoma evrelemede PET'in duyarlılığı %80-%100 arasında değişmektedir (92).

HL'nin evrelendirilmesinde FDG-PET taraması birçok çalışmada değerlendirilmiş ve hemen hepsinde PET/BT ile hastanın evresinin değişen oranlarda arttığı veya azaldığı tespit edilmiştir. Tatsumi ve ark., lenfomalı toplam 53 (NHL:33, HL:20) hastada yaptıkları incelemede 9 (%17) hastanın evresi değişmiştir (4 hastada evre artışı, 5 hastada evre azalması) (93). Naumann ve arkadaşları HL hastalarında FDG-PET'in hastaların tedavi kararları üzerindeki etkisini araştırdıkları bir çalışmada, 88 HL hastasının 18'inde (%20) FDG-PET ile hastalık evresinin değiştiğini, bunun sonucu olarak da 16 hastada (%18) tedavi değişikliğine gidildiğini göstermişlerdir (94). Partridge ve ark. (95), 44 HL hastasında FDG-PET/BT ile %40 hastada evrenin yükseldiğini ve %25 hastada tedavinin değiştiğini göstermiştir. Bu çalışmaların ışığında, PET/BT'nin HL hastalarda lenf nodu tutulumunu göstermede BT'den daha sensitif ve spesifik olduğu sonucuna varılabilir.

Ekstranodal hastalığın saptanmasında da PET/BT'nin tek başına BT'ye üstünlüğü gösterilmiştir. Moog ve ark tarafından 81 NHL (n=43) ve HL (n=38) hastada PET/BT sonuçları değerlendirilmiş, BT'de saptanmayan 24 ekstranodal bölgede PET/BT ile hastalık tespit edilmiştir (96).

PET/BT evrelemede kullanılıyorsa kemik iliği tutulumunu saptamak için rutin kemik iliği biyopsisinin (KİB) gerekliliği çeşitli araştırmalarla sorgulanmıştır (97). 454 HL hastasını içeren geniş çalışmada PET/BT'de fokal iskelet tutulumu gösteren %18 orana karşın, sadece hastaların %6'sında KİB pozitif sonuçlanmıştır. KİB pozitif olan Evre I ve II hastanın tedavisi KİB sonucu ile değişmemiştir. KİB pozitif olan hastaların yalnızca %1'i PET/BT ile negatif yorumlanmıştır (98). Dokuz çalışmadan 955 hastayı içeren bir derlemede PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermedeki sensitivite ve spesifitesi %87,5-%100 ve %86,7-%100 olarak değerlendirilmiş ve PET/BT'nin tanıda KİB'in yerini alması gerektiği önerilmiştir. Yayınlanan bu



bulguların bir sonucu olarak, Uluslararası Malign Lenfoma Konferansı (ICML) görüntüleme grubu, KİB ile evrelemenin artık HL için rutin olarak kullanılmamasını önermiştir (99).

#### **2.9.4.5. İnterim-PET/BT**

HL, tüm lenfomalar arasında tedaviye en duyarlı olanıdır. RS hücresi ile birlikte PET'te tutulumu artırıcı rol oynayan mikro-çevre hücrelerinin metabolik aktivitelerinin azalması, tipik olarak tümör boyutundaki küçülmeden daha önce olur. Bu fenomen metabolik remisyon olarak adlandırılır ve kemosenitivite değerlendirmesinde PET'in erken kullanımının temelini oluşturur (46). Geriye dönük çalışmalarda, HL hastalarının erken PET değerlendirmesinde 5 puanlık Deauville skorlama sisteminin yararlı olduğu doğrulanmıştır (100,101)

Güncel kılavuzlar interim-PET yorumlanmasında görsel değerlendirmenin yeterli ve uygun olduğunu öne sürse de kantitatif yöntemlerin de faydalı olduğu gösterilmiştir. Eğer bazal PET yapılmışsa en yoğun FDG tutan lezyonların (bunlar aynı lezyon olmak zorunda değildir) SUVmax değerinin farkı bazal PET SUVmax'ına bölünerek SUVmax azalma oranı ( $\Delta$ SUVmax) hesaplanabilir. %66'dan daha fazla olan azalmalar olumlu bir yanıt olarak kabul edilir. Bazal PET'te düşük SUVmax'a sahip hastaların  $\Delta$ SUVmax'ı %66'dan daha az olabilir ve eğer interim PET'leri görsel olarak negatif ise olumlu kabul edilir.  $\Delta$ SUVmax'ı %66'dan daha yüksek olduğu halde interim-PET'i görsel olarak pozitif olan hastalar da olumlu kabul edilir (102).

#### **2.9.4.6. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde PET/BT**

Yanıt kriterleri ilk olarak 1999 yılında National Cancer Institute Working Group tarafından yayınlanmış olup 2007'de PET, kemik iliği immünohistokimya ve flow sitometri dahil edilerek International Working Group tarafından düzenlenmiştir (103). Daha önce BT taramalarına dayandırılan Cotswold sınıflamasında; büyük olasılıkla fibröz doku olan tedavi sonrası rezidüel kitle için doğrulanmamış tam yanıt (CRu) tanımlaması kullanılmaktaydı. PET/BT'ye dayandırılan kriterlerle hem CRu ortadan kalkmış ve metabolik tam remisyon kavramı ortaya çıkmış ve hem de parsiyel remisyon/kısmi yanıtın prognostik değeri artmıştır (46,49). Kısacası; PET/BT, fonksiyonel özellikleri ve fibrotik doku ile rezidüel hastalığı ayırt edebilme kabiliyeti ile diğer görüntüleme yöntemlerinden daha üstündür (46).

PET'in avantajı çeşitli kemoterapi rejimlerinde gösterilmiştir. Zijlstra tarafından yayımlanan bir meta-analizde; HL'da rezidüel hastalık değerlendirmesinde, PET'in duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %84 ve %90 olarak bildirilmiştir (104). Tedavi sonu PET'te negatif prediktif değer, muhtemelen inflamatuvar dokularda ve tedavi sonrası reaktif değişiklikler nedeni ile lezyonlardaki FDG birikimi dolayısıyla, pozitif prediktif değerden daha yüksektir. Bu nedenle PET yorumlamadaki karmaşıklığı en aza indirmek için, tedavi bitimi ile PET değerlendirmesi arasında belirli bir süre olması önemlidir. Önerilen; PET taraması için, kemoterapi sonrası en az 3 hafta ve radyoterapi sonrası en az 12 hafta beklenmesidir (105,106). Yapılan çalışmalarda; tedavi sonu PET'in negatif prediktif değeri %94-100 ve pozitif prediktif değeri %91-92 olarak bildirilmiştir. Sadece olumsuz prognostik faktör taşımayan erken evre hastaların dahil edildiği çalışmalarda ise pozitif prediktif değer %46'dır (107). Bu değerler göstermektedir ki; bu hasta grubunda daha yüksek oranda hatalı pozitif sonuç alınmaktadır. Bu nedenle; pozitif PET sonucuna dayandırılacak bir kurtarma tedavisi planında, rezidüel metabolik aktif dokudan biyopsi yapılması düşünülmeli, mümkün değilse de uygun vakitte PET tekrarlanmalıdır (46). Birkaç çalışmada ayrıca; PET'in, otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi öncesinde kurtarma tedavisinin etkinliğini göstermede önemli olabileceği gösterilmiştir (108,109). Değerlendirme Deauville skorlama sistemine göre yapılmaktadır. Skorlama sisteminde, 1 ve 2 puan; interim ve tedavi sonu değerlendirmede, tam metabolik yanıt olarak değerlendirilir. Tedavi sırasında normal karaciğer alımından fazla bir rezidüel FDG tutulumu gösterip, tedavi sonunda tam metabolik yanıt olarak değerlendirilme sık görülen bir durumdur (49). Ayrıca daha yeni veriler; mediastenden fazla ve karaciğerden düşük ya da karaciğere denk tutulumu olan (3 puan) HL hastalarının da standart tedaviyle tedavi sonunda iyi prognoza sahip olduğunu göstermiştir. İnterim PET'te 4 ya da 5 puan; tutulumun başlangıca göre azaldığını ve kısmi metabolik yanıtı göstererek kemoterapiye duyarlı hastalığa işaret eder. Tedavi sonundaki 4 veya 5 puan ile rezidüel metabolik hastalık ise; tutulumda başlangıca göre azalma olsa da tedavi başarısızlığını gösterir. Bazale göre değişmeyen hatta artan tutulumla ve/veya lenfoma ile uyumlu yeni odaklarla görülen 4 veya 5 puan; interim değerlendirmede de tedavi sonu değerlendirmede de tedavi başarısızlığını gösterir (110).

#### **2.9.4.7. Takipte PET/BT:**

PET taramalarında yanlış pozitiflik oranı %20'den fazladır. HL'de FDG PET/BT'nin takipteki yerinin incelendiği 2011 yılında yapılan çalışmada, toplam 161 hastaya %47'si ilk yıl, %27'si ikinci yıl, %14'ü üçüncü yıl ve %12'si dördüncü yıl olmak üzere 299 takip amaçlı FDG-PET/BT incelemesi yapılmış. Toplam olarak 21 gerçek pozitif ve 55 yanlış pozitif FDG-PET/BT görülmüştür. Bu da gereksiz araştırmalara, radyasyon maruziyetine, biyopsilere, harcamalara ve hasta kaygısına yol açmaktadır. Bu nedenle izlemde rutin tarama önerilmemektedir (86). Önerilen; PET'in yalnızca, nüks için klinik şüphe varlığında yapılmasıdır (26).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. HASTA SEÇİMİ**

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde histopatolojik olarak Hodgkin Lenfoma tanısı almış en az 11 ay takip edilmiş otoimmün hastalık ve ikincil malignite öyküsü olmayan erişkin yaş grubunda olan (18 yaşından büyük) 63 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı (24.11.2020-22) ile yapılmıştır.

Ocak 2012-Ocak2020 tarihleri arasında Hodgkin Lenfoma tanısı ile PET/BT görüntüleme yapılan hastalar Nükleer Tıp Anabilim Dalı arşivinden tarandı. 118 hasta tespit edildi. Hastaların hastane bilgi sisteminden bilgilerine ve klinik verilerine ulaşıldı. 18 yaşından küçük olan, ek malignitesi olan, otoimmün hastalığı olan, başlangıç, interim ve tedavi sonrası PET/BT görüntülemeleri yapılmamış hastalar çalışmadan dışlandı. Kalan 63 hastanın tanı anındaki yaş, cinsiyet, lenfosit sayısı, serum albümin, LDH düzeyleri gibi klinik, histopatolojik özellikleri, tedavi sonrası klinik-radyolojik takip bulgu/verileri ile takip süreleri, hastaların progresyon zamanları, ölüm zamanları hastanın hastane bilgi sisteminde mevcut bulunan bilgilerinden ve ölüm kayıtlarından elde edildi.

#### **3.2. F-18 FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ**

Tüm hastalara, en az 4 saat açlık ve sonrasında ölçülen açlık serum glukoz düzeylerinin 70-200 mg/dl olması şartı ile 0,09-0,12 mCi/kg i.v. F-18 FDG (250-400 MBq) enjeksiyonu yapılmıştır. Hastalar i.v. F-18 FDG enjeksiyonu sonrasında PET ünitesinde, yaklaşık 60 dk. bekleme süresinin ardından supin pozisyonda yatırılarak tüm vücut görüntüleme yapılmıştır. İhtiyaç halinde görüntüleme bitiminden yaklaşık yarım saat sonra ek görüntüler ve şüpheli olduğu düşünülen bölgelerden ise dual faz görüntüler alınmıştır. Bütün hastaların görüntülenmesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan üç boyutlu kombine PET/BT cihazı Gemini TF TOF PET-BT (Philips, Cleveland, Ohio, USA) ile yapılmış olup, emisyon görüntüleri 1,5 dakika/yatak pozisyonu olarak alınmıştır.

Transmisyon görüntüleri, düşük doz BT (50-120 mAs, 90-140 kvp,16 kesit, 5 mm kesit kalınlığı) ile elde edilmiştir. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu yapılmamıştır. BT bilgileri ve OSEM algoritması (33 subset,3 iterasyon) kullanılarak PET görüntülerine atenüasyon düzeltilmesi yapılmıştır. PET imajları, time of flight (TOF), BT ile atenüasyon düzeltilmeli iterative rekonstrüksiyon yöntemi ile rekonstrükte edilmiş ve PET-BT füzyon görüntüleri transvers, sagittal ve koronal kesitler oluşturularak (5 mm kesit kalınlığı) Philips fusion viewer software 2.1 programında (Philips Healthcare, Netherlands) değerlendirilmiştir.

### **3.3. F-18 FDG PET/BT GÖRÜNTÜLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışmaya dahil edilen merkezimizde başlangıç, interim ve tedavi sonrası PET/BT görüntülemeleri yapılan 63 hastanın görüntüleri incelenmiştir. Uygulanan aktivite, uygulama zamanı ve hasta kilosu SUVmax hesaplaması için kullanılmıştır. PET/BT görüntülerinin değerlendirmesi ve parametrik kuantifikasyon, deneyimli iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından yapılmıştır. MTV değerlerini ölçmek için PET-BT verileri Dicom formatında bir Philips Healthcare iş istasyonuna aktarılmıştır. Lokalize her fokal lezyonu içeren bir 3D ilgi bölgesi çizilmiş (VOI) ve seçilen hacimdeki SUVmax belirlenmiştir. VOI'lerin şekli ve boyutu, yüksek fizyolojik tutulum alanlarını (mesane, miyokard) içermemesi ve CT'de görülen anatomik tümör sınırlarını aşmamasını sağlamak için ayarlanmıştır. MTV ve SUVmean, PET verisinden SUVmax değerinin %40'lık bir eşiği içindeki tüm uzaysal olarak bağlı vokselleri gruplandıran Philips Healthcare iş istasyonu tarafından otomatik hesaplanmıştır. Her hastanın toplam MTV'si, seçilen tüm fokal lezyonların MTV'lerinin toplamı olarak tanımlanmıştır. TLG, her bir lezyonunun MTV'si ile izokontürleme ile seçilen hacimde belirlenen eş SUVmean çarpılarak elde edilmiştir. Her hastanın global TLG'si, seçilen tüm fokal lezyonların TLG'lerinin toplamı olarak tanımlanmıştır. Her lezyonun Deauville skoru karaciğer ve mediasten kan havuzu SUVmax değerleri dikkate alınarak hesaplanmıştır. Hastadan ölçülen en yüksek SUVmax değeri ve Deauville skoru dikkate alınmıştır. PET metabolik parametreleri, hastaların tanı anındaki, 2-4 siklus kemoterapi sonrası (interim PET) ve tedavi sonunda çekilen PET-BT görüntülerinden elde edilmiştir.

### 3.4. İSTATİSTİK ANALİZİ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 (Chicago, Illinois, ABD) paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi ya da Fisher testi kullanılmıştır. Normallik dağılımı kontrolü Shapiro–Wilk ve Kolmogorov–Smirnov testleri ile yapılmıştır. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilmiş, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için de Cox Regresyon Analizi kullanılmıştır. Sağkalım süreleri ay olarak belirtilmiştir. Progresyonsuz sağkalım analizinde ise sonlanım noktası sadece ölüm değil aynı zamanda da progresyon durumu birleştirilerek kaydedilmiş, progresyonu olan hastaların sağkalım süresi ölüm zamanı değil, progresyonun saptandığı tarih olarak belirlenmiştir. Hastaların takip durumunda tüm sebeplere bağlı ölüm ve progresyonsuz sağkalım verileri Kaplan Meier eğrileri ile görselleştirilmiştir, istatistiksel karşılaştırma Log-rank testi ile belirtilmiştir. Hastaların MTV ve TLG değerleri progresyonsuz sağkalım sonlanım noktasına göre analiz edilerek “receiver operating characteristics eğrisi” (ROC Eğrisi) oluşturulmuştur. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

HL nedeniyle PET/BT çekilen 118 hastanın verilerine ulaşılmış, fakat 55 hasta çalışma kriterlerine uymadığı için çalışmadan çıkarılmış ve 63 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 22'si (%34,92) kadın, 41'i (%65,08) erkektir. Hastaların 8 (%12,7)'i ölmüştür. Ortanca takip süresi 75 (aralık :11-118 ay) aydır. Hastaların ortanca yaşı 32 (aralık: 18-78 yıl) yıldır. Ölen hastaların ortanca yaşı 47 (21-68) iken; yaşayanların ortanca yaşı 31 (aralık :18-76 yıl) yıldır (Tablo 6).

**Tablo 6. Demografik ve klinik verilerin dağılım tablosu**

<b>Hasta Sayısı = 63</b>		A.O ± S.S.
Yaş, yıl		36,44 ± 16,05
Cinsiyet	Erkek	41 (%65,08)
	Kadın	22 (%34,92)
<b>Laboratuvar Bulguları</b>		
LDH, U/L		248,75 ± 109,97
Hbg, g/dL		12,3 ± 2,53
WBC, x10 <sup>9</sup> /L		9,45 ± 5,72
Lenfosit, mL		1650,38 ± 886,11
Albümin, g/dL		4,06 ± 0,68
CRP, mg/L		4,92 ± 6,42
Sedimentasyon, mm/Saat		45,22 ± 30,97
<b>Takip süresi verileri</b>		
Progresyonsuz İzlem Süresi, ay		59,29 ± 37,09
Toplam İzlem Süresi, ay		72,38 ± 28,81

AO: Ağırlıklı ortalama, SS: Standart sapma

Hastaların histolojik tipinin %49,21'inin nodüler sklerozan tip, %34,92'sinin mikst selüler tip, %6,35'inin lenfositten zengin tip, %6,35'unun nodüler lenfosit predominant tip, %3,17'unun lenfositten fakir tip olduğu gözlenmiştir (Tablo 7).

**Tablo 7. Histolojik tipine göre dağılım tablosu**

<b>Tümör Histolojik Tipi</b>	<b>n(%)</b>
NS (nodüler sklerozan tip)	31 (%49,21)
MS (mikst selüler tip)	22 (%34,92)
LZ (lenfositten zengin tip)	4 (%6,35)
NLP (noduler lenfosit predominant tip)	4 (%6,35)
LFT (lenfositten fakir tip)	2 (%3,17)

FDG-PET/BT bulgularına göre 63 hastanın %9,5'sinde 3'ün altında lenf nodu tutulumu varken, %90,5'inde üç ve daha fazla lenf nodu grubunda tutulum saptandı. Hastaların %14,3'inde dalak, %20,6'sında kemik iliği tutulumu saptandı (Tablo 8).

**Tablo 8. HL hastalarının izlem durumu, dalak, kemik iliği ve lenf nodu tutulumuna göre dağılımı**

<b>İzlem Sonucu</b>	<b>n(%)</b>
Yaşıyor	55 (%87,3)
Ölüm	8 (%12,7)
<b>Dalak tutulumu</b>	
Yok	54 (%85,7)
Var	9 (%14,3)
<b>Kemik iliği tutulumu</b>	
Yok	50 (%79,4)
Var	13 (%20,6)
<b>Lenf nodu tutulumu</b>	
<3	6 (%9,5)
≥3	57 (%90,5)

HL hastalarında tedavi öncesi, interim ve tedavi sonrası <sup>18</sup>F-FDG PET/BT semikantitatif parametreleri ve metabolik parametrelerde değişim yüzdesi Tablo 9 da sunulmuştur.



**Tablo 9. HL hastalarında tedavi öncesi, interim ve tedavi sonrası <sup>18</sup>F-FDG PET/BT semikantitatif parametreleri**

Tedavi öncesi PET/BT	A.O ±S.S.	Ortanca (min-max)
MTV1	438,96 ± 489,71	
SUVmax1	8,77 ± 3,78	
TLG1	1111,3 ± 1142,29	
DEU1		5 (4- 5)
ANN_ARB1		2 (2- 4)
<b>İnterim PET/BT</b>		
MTV2	4,68 ± 11,11	
SUVmax2	1,2 ± 2,55	
TLG2	9,64 ± 25,27	
DEU2		1 (1- 5)
ANN_ARB2		0 (0- 2)
<b>Tedavi sonrası PET/BT</b>		
MTV3	26,38 ± 89,08	
SUVmax3	1,76 ± 2,95	
TLG3	58,48 ± 208,77	
DEU3		1 (1- 5)
ANN_ARB3		0 (0- 4)
<b>Metabolik parametrelerde değişim yüzdesi</b>		
ΔMTV (MTV1-MTV2)	%-95,03 ± 22,87	
ΔTLG (MTV1-MTV2)	%-89,73 ± 45,51	
ΔSUVmax (SUVmax1-SUVmax2)	%-82,28 ± 41,25	

MTV: Metabolik tümör volümü, TLG: Total lezyon glikolizis, DEU: Deuille skoru, ANN ARB: Ann Arbor evrelemesi, AO: Ağırlıklı ortalama, SS:Standart sapma.

Ann Arbor evresine göre evre dağılımı incelendiğinde ise %63,49'u Evre 2, %23,81'i Evre 3 ve %12,7'si ise Evre 4 tür (Tablo 10).

**Tablo 10. Ann Arbor evrelemesine göre hastaların dağılımı**

Evre dağılımı	n(%)
Evre 2	40( % 63,49)
Evre 3	15(% 23,81)
Evre 4	8(% 12,7)

**Tablo 11. Hastaların başvuru sırasındaki ANN ARB evrelemesinin progresyon durumuna göre sınıflaması**

Evre	Progresyon yok (n=45 hasta)	Progresyon var (n=18 hasta)
Evre 2	30 (%75)	10 (%25)
Evre 3	12 (%80)	3 (%20)
Evre 4	3 (%37,5)	5 (%62,5)

Tedavi öncesi Ann Arbor evrelemesine göre evre 2, 40 hastanın 10'unda (%25); evre 3, 15 hastanın 3'ünde (%20); evre 4, 8 hastanın 5'inde (%62,5) progresyon izlenmiştir (Tablo 11).

Tedavi öncesi Ann Arbor evrelemesine göre evre 2, 40 hastanın 5'i(%12,5), evre 3, 15 hastanın 1'i(%6,67), evre4, 8 hastanın 2'si(%25) ölmüştür (Tablo 12).

**Tablo 12. Hastaların başvuru sırasındaki ANN ARB evrelemesinin ex durumuna göre sınıflaması**

Evre	Sağ (n=55 hasta)	Ölü (n=8 hasta)
Evre 2	35 (%87,5)	5 (%12,5)
Evre 3	14 (%93,33)	1 (%6,67)
Evre 4	6 (%75)	2 (%25)

Tedavi öncesi Deuville skorlamasına göre skoru 4 olan 13 hastanın 2'sinde (%15,38) ve skoru 5 olan 50 hastanın 16'sında(%32) progresyon izlendi (Tablo 13).

**Tablo 13. Hastaların başvuru sırasındaki DEU1 evrelemesinin progresyon durumuna göre sınıflaması**

DEU1 skor	Progresyon yok (n=45 hasta)	Progresyon var (n=18 hasta)
Skor 4	11 (%84,62)	2 (%15,38)
Skor 5	34 (%68)	16 (%32)

Tedavi öncesi Deuville skorlamasına göre skoru 4 olan 13 hastanın 1'i (%7,69) ve skoru 5 olan 50 hastanın 7'si (%14) ex olmuştur (Tablo 14).

**Tablo 14. Hastaların başvuru sırasındaki DEU1 evrelemesinin ölüm durumuna göre sınıflaması**

DEU1 evrelemesi	Sağ (n=55 hasta)	Ölü (n=8 hasta)
Skor 4	12 (%92,31)	1 (%7,69)
Skor 5	43 (%86)	7 (%14)

İncelediğimiz 63 hastalarımızın 18'inde progresyon izlendi. Progresyonlu hastaların tedavi öncesi FDG-PET/BT metabolik parametreleri incelendiğinde ortalama MTV1 değeri  $650,98 \pm 751,34 \text{ cm}^3$  olup progresyonsuz hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Fakat SUVmax1 ve TLG1 değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

Progresyonlu hastaların İnterim FDG-PET metabolik parametreleri progresyonsuz hastalarla karşılaştırıldığında ortalama MTV2, SUV max2 ve TLG2 değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ).

Progresyonlu hastaların tedavi sonrası FDG-PET metabolik parametreleri progresyonsuz hastalarla karşılaştırıldığında ortalama MTV3, SUVmax3 ve TLG3 değerleri anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 15).

Progresyonlu hastaların tedavi öncesine göre interim FDG-PET metabolik parametrelerindeki değişiklik, progresyonsuz hastalarla karşılaştırıldığında ortalama  $\Delta$  MTV,  $\Delta$  SUV max ve  $\Delta$ TLG değerlerinde anlamlı olarak farklılık mevcuttu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 15. Progresyonlu ve progresyonsuz hastaların tedavi öncesi, interim ve tedavi sonrası PET/BT metabolik parametrelerinin karşılaştırılması**

	Toplam (n=63)	Progresyon yok (n=45)	Progresyon var (n=18)	p değeri
<b>MTV1</b>	438,96 ± 489,71	354,15 ± 306,72	650,98 ± 751,34	0,048*
<b>SUVmax1</b>	8,77 ± 3,78	8,72 ± 4,31	8,87 ± 2	0,361
<b>TLG1</b>	1111,3 ± 1142,29	915,14 ± 829,25	1601,7 ± 1619,41	0,08
<b>MTV2</b>	4,7 ± 11,1	2,2 ± 6,4	10,9 ± 16,9	0,01*
<b>SUVmax2</b>	1,2 ± 2,55	0,7 ± 1,73	2,47 ± 3,69	0,017*
<b>TLG2</b>	9,6 ± 25,3	4,3 ± 12	23 ± 41,2	0,012*
<b>MTV3</b>	26,4 ± 89,1	1,3 ± 3,8	89 ± 151,9	0,001*
<b>SUVmax3</b>	1,76 ± 2,95	0,6 ± 1,47	4,69 ± 3,68	0,001*
<b>TLG3</b>	58,48 ± 208,77	2,74 ± 7,58	197,82 ± 360,58	0,001*
<b><math>\Delta</math>MTV</b>	-95,03 ± 22,87	-94,36 ± 26,78	-96,7 ± 6,89	0,031*
<b><math>\Delta</math>TLG</b>	-89,73 ± 45,51	-88,91 ± 52,34	-91,79 ± 21,43	0,036*
<b><math>\Delta</math>SUVmax</b>	-82,28 ± 41,25	-86,31 ± 39,7	-72,21 ± 44,45	0,026*

\*Mann Whitney U testine göre ( $p<0,05$ ), MTV: Metabolik tümör volümü, SUVmax: Standartlaştırılmış maksimum alım değeri, TLG: Total lezyon glikolizis.

63 hastanın 8 (%12,7)'i takipleri sırasında hayatını kaybetmiştir. Ölen hastaların tedavi öncesi MTV1 ve TLG1 değerleri sırasıyla  $916,91 \pm 1040,12 \text{ cm}^3$  ve  $2275,56 \pm 2132,41 \text{ cm}^3$  olup yaşayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Fakat SUVmax değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Ölen hastaların interim FDG-PET MTV2, TLG2, SUVmax2 değerleri arasında yaşayanlara göre anlamlı fark saptanmadı.

Ölen hastaların tedavi sonrası FDG-PET MTV3, TLG3, SUVmax3 değerleri arasında yaşayanlara göre anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Ölen hastaların tedavi öncesine göre interim FDG-PET metabolik parametrelerindeki değişiklik, yaşayan hastalarla karşılaştırıldığında ortalama  $\Delta$ MTV,  $\Delta$ SUV max ve  $\Delta$ TLG değerlerinde anlamlı olarak farklılık yoktu (Tablo 16).

**Tablo 16. Yaşayan ve ölen hastaların tedavi öncesi, interim ve tedavi sonrası PET/BT metabolik parametrelerinin karşılaştırılması**

	Toplam (n=63)	Sağ (n=55 hasta)	Ölü (n=8 hasta)	p değeri
<b>MTV1</b>	438,96 ± 489,71	369,44 ± 310,39	916,91 ± 1040,12	0,024*
<b>SUVmax1</b>	8,77 ± 3,78	8,72 ± 3,94	9,09 ± 2,6	0,457
<b>TLG1</b>	1111,3 ± 1142,29	941,95 ± 823,81	2275,56 ± 2132,41	0,039*
<b>MTV2</b>	4,68 ± 11,11	4,2 ± 9,7	7,8 ± 18,8	0,399
<b>SUVmax2</b>	1,2 ± 2,55	1,19 ± 2,64	1,32 ± 1,92	0,481
<b>TLG2</b>	9,64 ± 25,27	9,7 ± 25,7	9,1 ± 23,5	0,464
<b>MTV3</b>	26,38 ± 89,08	13,7 ± 61,2	113,9 ± 177,2	0,001*
<b>SUVmax3</b>	1,76 ± 2,95	1,3 ± 2,51	4,97 ± 3,89	0,002*
<b>TLG3</b>	58,48 ± 208,77	34,24 ± 169,45	225,13 ± 357,99	0,001*
<b><math>\Delta</math>MTV</b>	-95,03 ± 22,87	-94,45 ± 24,44	-98,98 ± 2,29	0,481
<b><math>\Delta</math>TLG</b>	-89,73 ± 45,51	-88,41 ± 48,61	-98,78 ± 2,86	0,552
<b><math>\Delta</math>SUVmax</b>	-82,28 ± 41,25	-81,5 ± 43,68	-87,65 ± 17,84	0,534

\*Mann Whitney U testine göre ( $p < 0,05$ ), MTV: Metabolik tümör volümü, SUVmax: Standartlaştırılmış maksimum alım değeri, TLG: Total lezyon glikolizis.

Takipli 63 hastanın tedavi öncesi MTV1 ve TLG1 değerleri univariate cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde progresyonlu ve progresyonsuz hastalar arasında anlamlı fark izlendi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17. Progresyonsuz sağkalım üzerine etki edebilecek tedavi öncesi MTV1 ve TLG1 ve SUVmax1 değerlerinin univariate cox regresyon analizi**

Faktörler	p değeri	Risk artışı	Risk artışı için %95,0 GA	
			Alt Sınır	Üst Sınır
MTV1	0,002*	1,001	1	1,002
SUVmax1	0,734	1,032	0,860	1,238
TLG1	0,002*	1,001	1,000	1,001

MTV: Metabolik tümör volümü, SUVmax: Standartlaştırılmış alım değeri, TLG: Total lezyon glikolizis, GA: Güven Aralığı.

63 hastanın tedavi öncesi MTV1 ve TLG1 değerleri univariate cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde yaşayanlar ile ex olan hastalar arasında anlamlı fark izlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. Genel sağkalım üzerine etki edebilecek tedavi öncesi MTV1 ve TLG1 değerlerinin univariate cox regresyon analizi**

Faktörler	p değeri	Risk artışı	Risk artışı için %95,0 GA	
			Alt Sınır	Üst Sınır
MTV1	0,027*	1,001	1	1,001
SUVmax1	0,822	1,013	,904	1,135
TLG1	0,018*	1,000	1,000	1,001

MTV: Metabolik tümör volümü, SUVmax: Standartlaştırılmış maksimum alım değeri, TLG: Total lesion glikolizis, GA: Güven Aralığı.

Tüm hastaların tedavi sonu MTV ve TLG değerleri univariate cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde progresyonlu ve progresyonsuz hastalar arasında anlamlı fark izlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19. Progresyonsuz sağkalım üzerine etki edebilecek interim ve tedavi sonu MTV ve TLG değerlerinin univariate cox regresyon analizi**

Faktörler	p değeri	Risk artışı	Risk artışı için 95,0% G.A	
			Alt Sınır	Üst Sınır
MTV2	0,398	1,021	0,973	1,072
SUVmax2	0,894	1,017	0,795	1,302
TLG2	0,943	0,999	0,971	1,028
MTV3	0,001*	1,007	1,003	1,011
SUVmax3	0,001*	1,394	1,146	1,695
TLG3	0,007*	1,002	1,001	1,004

MTV: Metabolik tümör volümü, SUVmax: Standartlaştırılmış alım değeri, TLG: Total lezyon glikolizis, GA: Güven Aralığı.

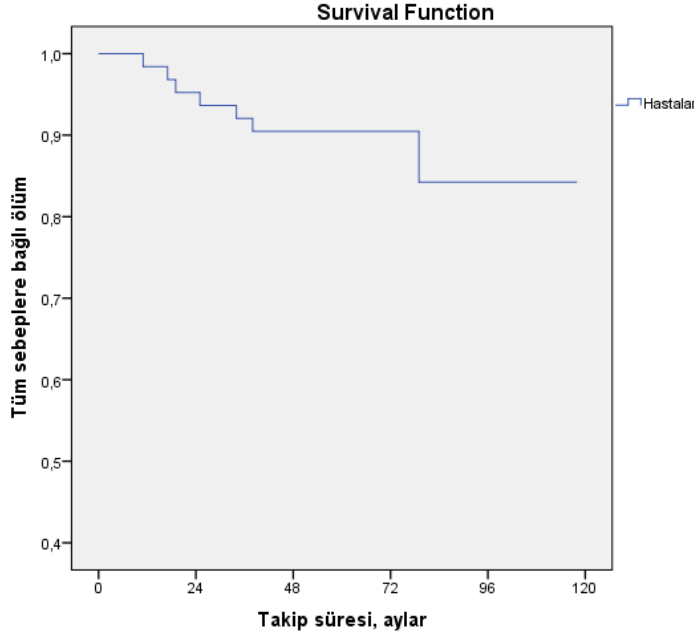
Tüm hastaların interim ve tedavi sonu MTV ve TLG değerleri univariate cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde yaşayanlar ve ex olan hastalar arasında anlamlı fark izlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20. Genel sağkalım üzerine etki edebilecek interim ve tedavi sonu MTV ve TLG değerlerinin univariate cox regresyon analizi**

Faktörler	p değeri	Risk artışı	Risk artışı için 95,0% G.A	
			Alt Sınır	Üst Sınır
MTV2	0,001*	1,052	1,021	1,085
SUVmax2	0,019*	1,146	1,023	1,285
TLG2	0,009*	1,015	1,004	1,026
MTV3	0,001*	1,004	1,002	1,007
SUVmax3	0,000*	1,314	1,174	1,470
TLG3	0,003*	1,002	1,001	1,003

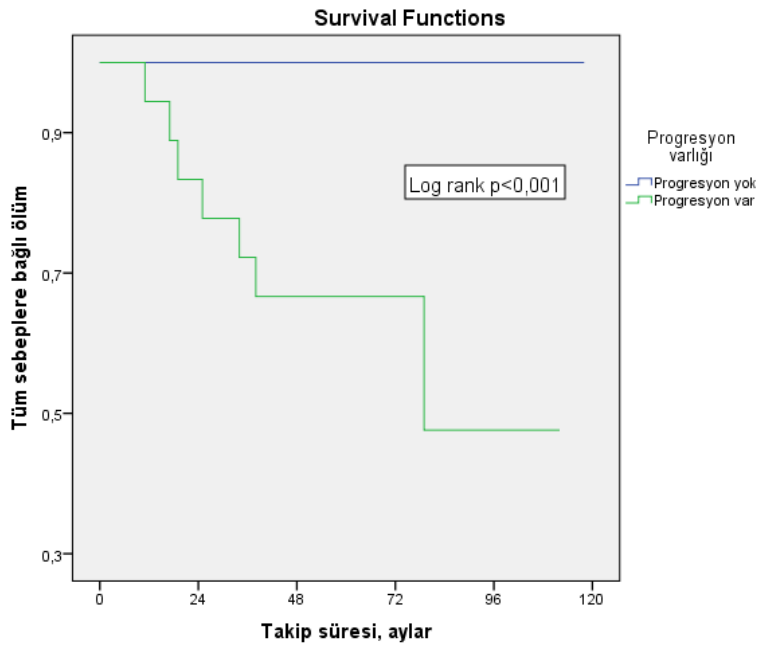
MTV: Metabolik tümör volümü, SUVmax: Standartlaştırılmış alım değeri TLG: Total lesion glikolizis GA: Güven Aralığı

Tüm hastalar göz önüne alındığında ortalama sağkalım:  $106,614 \pm 3,781$  ay; 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağ kalım sırasıyla %98, %92 ve %88 olarak bulunmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. Genel sağkalım eğrisi

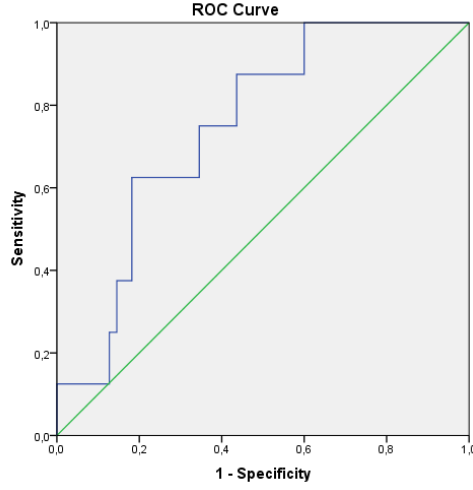
Progresyonu olan ve olmayan hastaların genel sağkalım eğrileri karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi ( $p < 0,01$ ) (Şekil 2).



Şekil 2. Progresyon durumuna göre genel sağkalım eğrisi

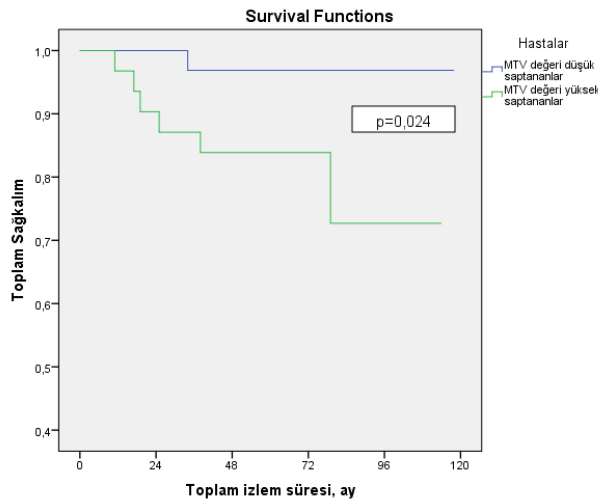


MTV1 için bir kesim değeri elde etmek için ROC analizi yapılmıştır. Sonuç olarak %87,5 sensitivite, %56,4 spesifite ile MTV1= 308,0 cm<sup>3</sup> (p<0,05, AUC: 0,660) değeri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 3).



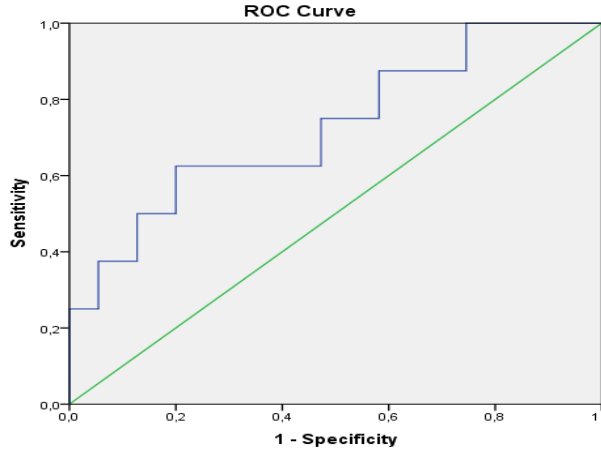
**Şekil 3. MTV1 değerinin ROC analizi**

Genel sağkalım için hesaplanan tedavi öncesi MTV1 308 cm<sup>3</sup> değerine göre hastalar iki gruba ayrılarak yapılan Kaplan Meier eğrisinde MTV'si yüksek olan hastalar ile MTV si düşük olan hastaların sağkalımının birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu görüldü. (Log rank p value=0,024). MTV1 düşük olan grup sağkalımı: 115,375 ± 2,584 ay, MTV1 yüksek olan grup sağkalımı: 95,247 ± 6,353 ay olarak hesaplandı (Şekil 4).



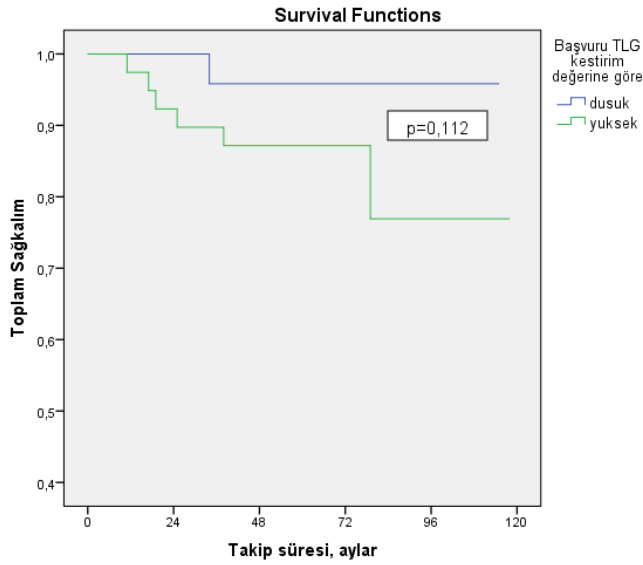
**Şekil 4. Tedavi öncesi MTV1 değeri 308 cm<sup>3</sup>'ten yüksek ve düşük hastaların genel sağkalım eğrileri (p=0,024)**

TLG1 için bir kesim değeri elde etmek için ROC analizi yapılmıştır. Sonuç olarak %87,5 sensitivite, %41,8 spesifite ile TLG1= 483,5 cm<sup>3</sup> (p<0,039, AUC: 0,727) değeri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 5).



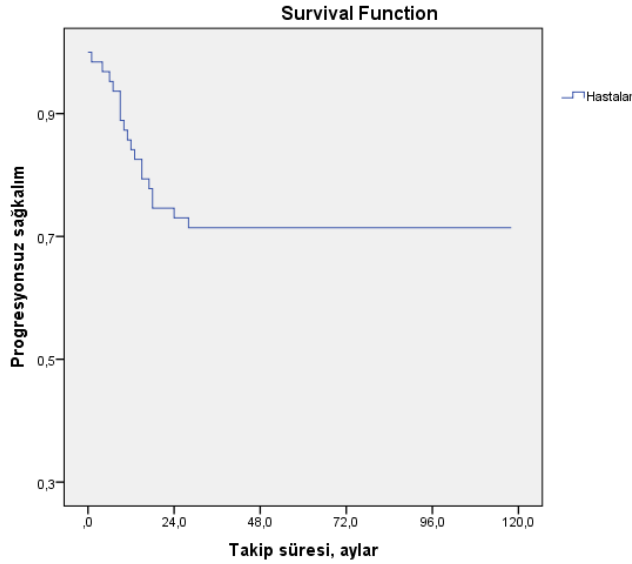
**Şekil 5. TLG1 değerinin ROC analizi**

Hesaplanan tedavi öncesi TLG1 483,5 cm<sup>3</sup> değerine göre hastalar iki gruba ayrılarak yapılan Kaplan Meier eğrisinde TLG'si yüksek olan hastalar ile TLG si düşük olan hastaların sağkalımının birbirinden istatistiksel olarak farklılık görülmedi (Log rank p value=0,112) (Şekil 6).



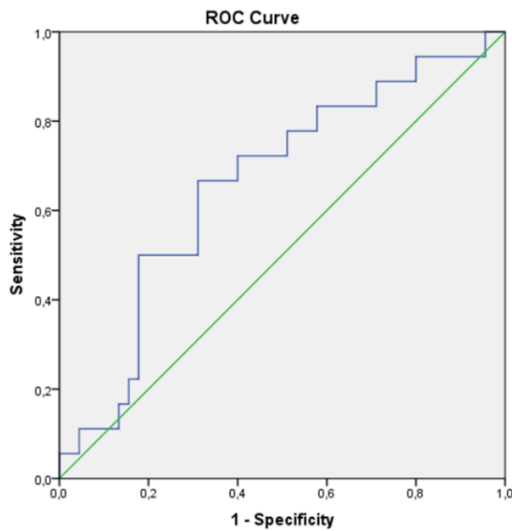
**Şekil 6. Tedavi öncesi TLG değeri 483,5' cm<sup>3</sup>ten yüksek ve düşük hastaların genel sağkalım eğrileri (p=0,112).**

Tüm hastalar göz önüne alındığında ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $87,873 \pm 6,018$  aydır. 1 yıllık 3 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım sırasıyla %86, %71 ve %71 olarak bulunmuştur (Şekil 7).



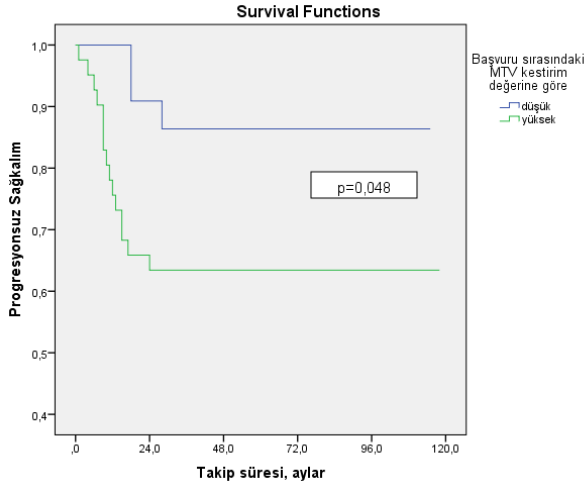
**Şekil 7. Progresyonsuz sağkalım eğrisi**

Progresyonlu hastalardan elde edilen MTV1 için bir kesim değeri elde etmek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Sonuç olarak %83,3 sensitivite, %42,2 spesifite ile  $MTV1 = 232 \text{ cm}^3$  ( $p < 0,048$ , AUC: 0,660) değeri progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 8).



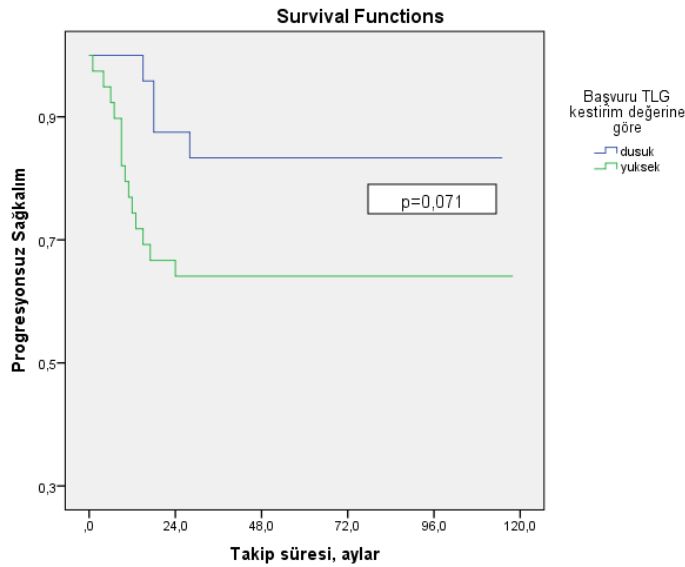
**Şekil 8. PFS için MTV1 değerinin ROC analizi**

Tedavi öncesi MTV1 için kesme değeri 232 cm<sup>3</sup> alındığında bu değerin altında ve üstündeki hastaların progresyonsuz sağkalımında anlamlı farklılık izlendi (p=0,048) (Şekil 9).



**Şekil 9. MTV1= 232 cm<sup>3</sup> kesim değerine göre progresyonsuz sağkalım eğrileri (p=0,048)**

TLG1 değeri 483,5 cm<sup>3</sup> kestirme değeri olarak alındığında bu değerin altında ve üstündeki hastalar için progresyonsuz sağkalım için anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,071) (Şekil 10).



**Şekil 10. Tedavi öncesi TLG değeri 483'ten yüksek ve düşük hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri (p=0,071).**

## 5.TARTIŞMA

Lenfoma potansiyel olarak tedavi edilebilir bir hastalıktır ve son 20-30 yılda, ileri evre Hodgkin Lenfoma tedavisinde %80-90'dan fazla başarı sağlanmıştır. Hastalık 20-24 yaşlarında ve 75-79 yaşlarında iki pik yapmaktadır. Bu durum genç ve daha ileri yaştaki hastalarda iki farklı tedavi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Genç hastalarda yüksek kür oranlarını güvence altına almak için yoğun tedavi rejimleri tercih edilirken, yaşlı hastalarda daha etkili ancak tolere edilebilir rejimler gereklidir (111). Bu nedenle prognozu öngörebilecek parametrelerin bilinmesi tedavi seçiminde yol gösterici olacaktır. HL'da risk sınıflamasında kullanılan konvansiyonel prognostik parametreler tümör yükünün indirekt göstergeleridir.

Son yıllarda FDG-PET/BT, HL hastalarında evreleme ve yanıt değerlendirmesi için yerleşik bir araç haline geldi. FDG-PET/BT, 2014 Uluslararası Malign Lenfoma Konferansı görüntüleme konsensüs kılavuzları tarafından FDG-avid lenfomada standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edildi (48). Klinik rutinde kullanılan PET, tümör yükü hakkında da daha fazla bilgi verebilir. Tümör yükünü gösteren MTV ve TLG gibi parametreler prognozu öngörerek bireyselleştirilmiş, risk-katmanlı tedaviyi daha da etkinleştirebilir (9).

FDG-PET/BT de en çok kullanılan metabolik parametre SUVmax olup SUVmax sadece tümör bölgesindeki en yüksek FDG tutulumu gösteren görüntü pikseli ile ölçülür ve bu nedenle tümör yükünü göstermez. MTV ve TLG hem morfolojik hem de metabolik özellikleri içerir ve tümörün metabolik olarak en aktif bölümünün bir indeksi, toplam "tümör yükü" ile yüksek oranda ilişkili olup tümör boyutu özelliği ile birlikte tümör agresifliğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Tümör yükünün güçlü prognostik bir gösterge olduğunun kanıtı ilk olarak Specht ve ark. tarafından (3) yayınlanmış, tümör yükünün diğer herhangi bir prognostik faktörden üstün olduğu ise 10 yıl sonra Gobbi ve arkadaşları (112) tarafından onaylanmıştır.

Bizim çalışmamızın amacı da HL hastalarında FDG-PET/BT'de tümör yükünü gösteren volumetrik metabolik parametrelerin OS ve PFS için prediktif değerini araştırmaktır.

Çalışmamızda yaşayan ve ölen hastaların metabolik parametreleri karşılaştırıldığında MTV1, TLG1, MTV3, TLG3 değerleri arasında anlamlı fark izlendi. Fakat interim PET parametrelerinde anlamlı fark izlenmedi.

Yüksek MTV ve TLG değerleri ölümle ilişkili olarak bulundu. Literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur (113-116). Düşük glikolitik aktiviteye sahip tümörler ve tümör/arka plan aktivitesinin 3/1'den az olduğu durumlarda MTV ve TLG hesabı sorunludur (117). İnterim PET volumetrik parametrelerinde anlamlı fark izlenmemesinin sebebinin, hastaların çoğunda lezyonların SUVmax ve SUVmean değerlerinin düşük olması nedeniyle hesaplanan MTV2 ve TLG2'nin genel olarak düşük hesaplanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda progresyonlu ve progresyonsuz hastaların metabolik parametreleri karşılaştırıldığında MTV1, MTV2, TLG2, MTV3 ve TLG3 değerleri arasında anlamlı fark izlendi. Progresyonlu hastaların hesaplanan volumetrik PET metabolik parametreleri daha yüksekti. Yüksek MTV ve TLG değerleri progresyonla ilişkili bulunmuştur. Bu alanda yapılan çalışmalar genellikle tedavi öncesi PET/BT sonuçlarına dayanmaktadır. İnterim ve tedavi sonrası PET/BT'de volumetrik metabolik parametrik özellikleri inceleyen çok az sayıda çalışma vardır (118). Tedavi öncesi yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular bizim sonuçlarımızla benzer sonuçlar içermektedir (113-116).

Yaşayan ve ölen hastaların bazal PET ile interim PET metabolik parametreleri karşılaştırıldığında,  $\Delta$ MTV,  $\Delta$ TLG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, progresyonlu ve progresyonsuz hastalar arasında anlamlı fark izlendi. Tüm hastalar gözönüne alındığında MTV, TLG de %80'den fazla azalma olmuştur. HL'li hastalarda  $\Delta$ MTV,  $\Delta$ TLG nin OS ve PFS ile ilişkisini gösteren yayına rastlanmamıştır. Yang ve arkadaşlarının, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalı 186 hastayı kapsayan prospektif çalışmasında, MTV'deki başlangıç ve interim FDG-PET/BT arasındaki azalma oranının ( $\Delta$ MTV), PFS için prognostik değer taşıdığını bulmuşlardır (119).

Tedavi öncesi PET tümör metabolik parametrelerinin progresyonsuz (PFS) ve genel sağkalıma (OS) etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan cox regresyon analizinde, MTV1 ve TLG1 değerlerinde anlamlı fark izlendi. Bu parametrelerden

herbiri PFS ve OS'yi etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu bulundu. Milgrom ve ark. (120), evre I ve II HL olan 202 hastada retrospektif olarak bazal ve interim PET MTV ve TLG değerlerinin PFS ile korelasyon içinde olduğunu göstermişlerdir. Akhtari ve ark. (113), risk faktörleri olan ve olmayan evre I ve II hastalığı olan 267 Hodgkin lenfoma hastasında bazal MTV nin PFS ve OS için iyi bir prognoz göstergesi olduğunu tespit etmişlerdir. 179 ileri evre HL hastanın analiz edildiği, medyan takip süresi 5,43 yıl olan retrospektif bir çalışmada, MTV ve TLG'nin PFS ve OS için prognostik bir faktör olduğu bulundu. Yüksek MTV'si olan 98 hasta, daha düşük MTV'si olan hastalara göre 5 yıllık PFS'de %64'e karşı %77'lik bir oranla önemli ölçüde daha kötü bir sonuca sahipti. TLG'si yüksek olan 106 hasta, daha düşük TLG'si olan hastalara göre, 5 yıllık PFS'de %64'e karşı %79'luk bir oranla önemli ölçüde daha kötü bir sonuca sahipti (114). H10 çalışmasında, 258 hastada yüksek bir MTV'nin varlığı, daha kısa bir PFS ve OS ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Yüksek MTV'si olan 46 hastada, daha düşük MTV'si olan hastalara göre 5 yıllık PFS ve %71'e karşı %92,5 yıllık PFS ve %83'e karşı %98 bulunmuştur (115). Song ve arkadaşlarının (116), yaptığı medyan takip süresi 45,8 ay olan 127 hastalık bir çalışmada, yüksek MTV'si olan hastaların PFS ve OS sırasıyla %85,8 ve %88,2 idi. Yüksek MTV durumu kötü PFS ve OS ile ilişkiliydi. Pediatrik grupta 47 hastanın bazal metabolik tümör volümlerinin incelendiği bir çalışmada, TLG değeri PFS için bağımsız bir prognostik faktördü (121).

İleri evre HL'lı hastaları inceleyen bir çalışmada, MTV'nin PFS ve OS ile iyi bir korelasyon içinde olmamasına rağmen, başlangıç MTV'sinin erken tedavi yanıtı için iyi bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (122). Bizim çalışmamızda hasta grubu evre açısından daha geniş bir grubu kapsıyordu. Farklılığın bundan kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Tseng ve ark. (123), 30 hastadan oluşan bir seride, tedavi öncesi MTV'nin prognozla ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Bu çalışmada MTV ve TLG hesaplanırken daha yüksek bir SUV max eşiği kullanılmıştır (>%50), dolayısıyla tümör hacimleri olduğundan daha düşük hesaplanmış olabilir.

Bizim bulgularımız da çoğunlukla literatürdeki bulgularla benzerdir. Literatürde çalışılan hasta gruplarındaki farklılıklar (histopatoloji, evre, yaş grubu), MTV ve TLG hesaplama yöntemlerindeki farklılıklar çalışmalar arasındaki uyumsuz sonuçların en önemli nedenidir.

Bu çalışmalar dışında NHL hastalarında da MTV ve TLG nin prognostik değerini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Meignan ve ark. (124) ileri evre foliküler lenfomalı erişkin hastalarda yüksek bir başlangıç MTV'nin PFS ve OS öngördüğünü belirtmişlerdir. Diffüz büyük B-hücreli lenfomalı hastalarda MTV ve TLG'nin prognostik değerini araştıran bir çalışmada, bu parametrelerin PFS ve OS için önemli bir prognostik gösterge olduğunu bulmuşlardır (125).

İnterim PET ve tedavi sonrası PET tümör metabolik parametrelerinin progresyonsuz (PFS) ve genel sağkalıma (OS) etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan cox regresyon analizinde, MTV2, TLG2, MTV3 ve TLG3'ün OS'yi bağımsız olarak etkilediği, yalnızca MTV3 ve TLG3 ün PFS'yi bağımsız olarak etkiledikleri saptanmıştır. HL'da interim PET ve tedavi sonrası PET metabolik parametrelerinin değerlendirildiği çok fazla çalışma yoktur. Hong ve ark. (126), NHL de interim PET/BT volumetrik parametrelerinin OS ve PFS ile ilişkisini göstermişlerdir.

Hodgkin lenfoma hastalarında interim FDG-PET, metabolik olarak aktif tümörün, tedavi sonrası oluşan rezidüel kitlelerdeki fibrotik veya nekrotik dokudan ayırt edilmesi ve yanıtı uyarlanmış tedavi stratejilerin geliştirilmesi için büyük önem taşımaktadır. Zucca ve ark.'nın (127), 138 DBBHL hastasının dahil edildiği çalışmasında evreleme ve 2. kür KT sonrası 11-14. gün arasında interim PET yapılmış, MTV, SUVmaks ve TLG ölçümleri değerlendirilmiştir. Volumetrik PET parametrelerinin evrelemede sahip oldukları prognostik geçerliliği, interim PET'de de koruduğuna ve interim parametrelerin başlangıçta elde edilenlerle entegrasyonunun, tek başına uluslararası indekslerden daha iyi performans gösteren prognostik modellere yol açarak tanımlamayı iyileştirebileceğini belirtmişlerdir. Fakat Gupta ve Singh (128), DBBHL hastalarında evreleme PET'inde hesaplanan MTV'nin prognostik önemini değerlendirmiş ve interim PET'deki yanıt ile karşılaştırmışlardır. Evreleme PET'indeki MTV'nin prognozu öngörme duyarlılığının %86,6, negatif öngörü değerinin %93,3; interim PET'in duyarlılığının %13,3 ve negatif öngörü değerinin %66,2 olduğunu belirtmişler, evreleme PET'indeki MTV'nin duyarlılığı ve negatif öngörü değerinin interim PET'den daha üstün bir prognostik gösterge olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda PFS üzerine anlamlı çıkmaması, hasta sayısının azlığı ve tedavi rejimlerinin farklılığı ile ilişkili olabilir.

Başka bir çalışmada lenfoma hastalarında tedavinin tamamlanmasından sonra



negatif bir tüm vücut PET-BT'sinin, uzun hastaliksız bir sağkalımın güçlü bir öngördürücüsü olduğu belirtilmiş, ancak bu hastalarda volumetrik metabolik PET parametreleri tedaviye yanıtla karşılaştırılmış, PFS ve OS değerlendirilmemiştir (129).

Tüm hastalar göz önüne alındığında ortalama sağkalım:  $106,6 \pm 3,8$  ay; 1 yıllık 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağ kalım sırasıyla %98, %92 ve %88 olarak bulunmuştur. Tüm hastalar göz önüne alındığında ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $87,9 \pm 6,0$  aydır. 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım sırasıyla %86, %71 ve %71 olarak bulunmuştur.

Genel sağkalım ve için mortalite riskini belirlemek için yapılan ROC analizinde MTV1 kesme değeri  $308 \text{ cm}^3$  olarak hesaplanmıştır. Bu değer altında ve üstünde olanların OS anlamlı olarak farklı bulundu. Genel sağkalım ve için mortalite riskini belirlemek için yapılan ROC analizinde TLG1 kesme değeri  $483,5 \text{ cm}^3$  olarak hesaplanmıştır. Bu değer altında ve üstünde olanların OS' anlamlı fark izlenmedi. Progresyonsuz sağkalımı riskini belirlemek için yapılan ROC analizinde MTV1 kesme değeri  $232 \text{ cm}^3$  olarak hesaplanmıştır. Bu değer altında ve üstünde olanların PFS anlamlı olarak farklı bulundu. Progresyonsuz sağkalımı riskini belirlemek için yapılan ROC analizinde TLG1 kesme değeri  $483,5 \text{ cm}^3$  olarak hesaplanmıştır. Bu değer altında ve üstünde olanların PFS arasında anlamlı fark bulunmadı. Kanoun ve arkadaşları (130), bazal MTV'nin kesme değerini  $225 \text{ cm}^3$  olarak belirlemişler ve 4 yıllık sağkalımda MTV si düşük olan hastalar yüksek olan hastalarla karşılaştırıldığında, PFS için %85'e karşı %42 bulmuşlardır. OS için yüksek MTV değerleri daha düşük yaşam süreleri ile ilişkiliydi ama bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Pinochet ve arkadaşlarının (114), 179 hastalık bir serisinde, ortalama 5 yıllık PFS ve OS sırasıyla %70 (aralık %63,3-77,3) ve %87 (aralık %81,7-92,5) idi. MTV için kesme değeri olarak  $\geq 217 \text{ cm}^3$  olarak belirlediklerinde daha düşük MTV'si olan hastalarda 5 yıllık PFS'de %77'ye karşı yüksek MTV'si olan hastalarda %64'lük bir oran bulundu. Aynı kesme değerini kullanarak, yüksek bir MTV'nin varlığı, daha kısa bir OS ile anlamlı şekilde ilişkili değildi. TLG için kesme değeri  $\geq 949 \text{ cm}^3$  olarak alındığında önemli ölçüde daha kısa PFS ile ilişkilendirildi. TLG'si yüksek olan 106 hasta, daha düşük TLG'si olan hastalarda 5 yıllık PFS'de %64'e karşı %79'lük bir oranla önemli ölçüde daha kötü bir sonuca sahipti. Aynı kesme değeri kullanılarak TLG ve OS arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Yüksek bir MTV'nin ( $>147 \text{ cm}^3$ ) varlığı, daha kısa bir PFS ve OS ile önemli ölçüde ilişkilidir. Yüksek MTV'si olan hastalarla daha düşük MTV'si olan hastalar için 5 yıllık PFS %71'e karşı %92, 5 yıllık OS %83'e karşı %98 idi (115). 127 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada, tüm hastalarda PFS ve OS sırasıyla %85,8 ve %88,2 idi. Yüksek MTV durumu ( $\geq 198.0 \text{ cm}^3$ ), kötü PFS ve OS ile ilişkilidir. PFS ve OS, yüksek MTV grubu için sırasıyla %66,7 ve %71,1 ve düşük MTV grubu için %96,3 ve %97,6 idi (116). Çeşitli çalışmalarda, Cottreau ve ark. (131),  $200 \text{ cm}^3$ 'lük bir ortalama MTV, Moskowitz ve ark. (132), 50 ml'lik bir ortalama MTV hacmini kesme değeri olarak kullanmışlardır. RATHL çalışmasına dahil olan 100 HL hastasında TLG değerlendirilmiştir. Hastaları düşük ve yüksek TLG olarak ayırmak için 3318 gr eşik değeri kullanılmıştır. Hastalıkla ilişkili olay oranı (ölüm, progresyon) düşük ve yüksek TLG'de sırasıyla %12,8 ve %23,9 bulunmuştur (133).

Pike ve ark. (134), bir çalışmada ilerlemiş HL hastalarında TLG'nin prognoz için güçlü bir bağımsız risk faktörü olabileceği ve yoğun tedaviye ihtiyaç duyacak hastaları öngördüğü sonucuna varmıştır. Hacimdeki ortalama SUV ile çarpılan MTV olan TLG de prognostiktir, ancak lenfomada sağkalımı tahmin etmede MTV'den daha iyi görünmemektedir (135). Yüksek başlangıç MTV veya TLG, lenfoma hastalarında önemli ölçüde daha kötü PFS ve OS öngörür (136).

PET/BT, BT görüntülemesinden farklı olarak tümörün fonksiyonel olarak aktif kısmını gösterir. Yukarıdaki çalışmalar MTV'si büyük olan hastaların, MTV'si düşük olan hastalara göre daha fazla hastalık nüksü veya ölüm riskine sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle diğer evreleme kriterlerine MTV de eklenebilir. Fakat önerilen tüm optimal MTV kesintileri geriye dönük olarak türetilmiştir, çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir ve ileriye dönük doğrulama gerektirecektir.

MTV'nin prospektif kullanımındaki en büyük engel, MTV metodolojisindeki standardizasyon farklılığıdır. Tekrarlanabilirlik açısından yetersizdir. MTV hesaplama standardizasyonundaki yöntemsel engellerden biri, patolojik FDG tutulumu ile normal olarak yüksek fizyolojik FDG tutulumu gösteren üreter, mesane, vertebral korpus, miyokard ve kardiyak boşluklar gibi komşu yapılar arasındaki ayırmadır. MTV odaklarının sınırlarını ayırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir, ancak bunların hiçbirinin doğru ve kesin olduğu kanıtlanmamıştır (137). Bir lezyondaki, sabit (örneğin  $\text{SUV}_{\text{max}}=2,5$ ) veya göreceli bir eşik üzerinde ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ 'ın %40-41'i)

aktiviteye sahip tüm vokselleri sayarak üç boyutlu segmentlemek, parsiyel volüm etkisinden kaçınmak için en çok kullanılan yöntemdir, çünkü basittir ve kolay uygulanır. Fantom çalışmalarında, %41 SUVmax göreceli eşiğini benimseyen MTV ölçümü, ölçülen ve gerçek hacimler arasında en iyi uyumu sağlamıştır (138). Kullanılan algoritmaların çeşitliliği ve operatöre bağımlılık derecesi göz önüne alındığında, MTV ölçümündeki değişkenlik metoda bağlı olarak %40 ile %400 arasında farklılık gösterebilir (139). Bu nedenle, bazal MTV'nin çok sayıda farklı ortancaları ve farklı prognostik kesme değerleri rapor edilmiştir. Bu çalışmalar ışığında özellikle erken evre HL hastalarında MTV ölçümlerinin standardizasyonuna yönelik çok sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer bir metabolik volumetrik parametre olan TLG hesaplanırken, MTV'den elde edilen hacim kullanılmaktadır. Bu yüzden TLG'nin de standardizasyonunda sorunlar vardır. Ancak yapılan çalışmalar, bazal MTV'nin TLG'ye göre prognozu daha iyi predikte ettiğini göstermektedir. Bunun nedeni MTV'nin yoğunlukla Reed Stenberg hücrelerini içerdiği ve aktif tümör hacmini daha iyi yansıttığı, TLG'nin ise hem RS hücrelerini hem de inflamatuvar mikro çevreyi içerdiği için tümör aktivitesini olduğundan fazla gösterdiği düşünülmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamızda farklı HL histopatolojik tiplerine sahip hastalar vardı, ancak bunların sayısı heterojendi. Çalışmamız geriye dönük bir çalışmaydı ve vaka sayımızın rölatif olarak az olması analizlerimizi sınırladı ve istatistiksel anlamlılığı zayıflattı. İkincisi, MTV hesaplaması için cihazımızın %SUVmax eşik değeri %40 olarak tanımlanmıştı. Çalışmalarda eşik değerlerinin heterojen olması sonuçların birbiriyle karşılaştırılmalarında sorun oluşturmuştur.

MTV ve TLG gibi FDG-PET/BT volumetrik metabolik parametreleri hakkındaki kanıtlar, immüno-kemoterapiden önce MTV ve TLG'nin değerlendirilmesinin çoğu durumda tedaviye yanıt verilmesi veya verilmemesinin tahmin edilmesine sağkalımın belirlenmesine olanak tanıdığını göstermektedir. Ancak prognoz tahmini açısından en anlamlı ve en işe yarayan bilgi tek başına herhangi bir parametreden ziyade klinik, görüntüleme ve biyolojik faktörlerin bir kombinasyonundan oluşacaktır.

## 6. SONUÇLAR

Tedavi öncesi FDG-PET'ten elde edilen metabolik tümör volümünün, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmeye anlamlı olduğunu bulduk. Tedavi öncesi MTV'nin kesme değerini, genel sağkalım için 308 cm<sup>3</sup> ve progresyonsuz sağkalım için 232 cm<sup>3</sup> olarak saptadık.

Tedavi öncesi FDG-PET'ten elde edilen total lezyon glikolizisinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmeye anlamlı olduğunu bulduk. Tedavi öncesi TLG'nin genel ve progresyonsuz sağkalım için saptanan kesme değeri anlamlı değildi.

İnterim FDG-PET'ten elde edilen metabolik tümör volümü ve total lezyon glikolizisini, genel sağkalımı öngörmeye anlamlı bulduk. Fakat progresyonsuz sağkalımı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tedavi sonrası FDG-PET'ten elde edilen metabolik tümör volümü ve total lezyon glikolizisinin, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı öngörmeye anlamlı olduğunu bulduk.

## 7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th eds Lyon, France: International Agency for Research on Cancer press; 2017.
3. Specht L, Nordentoft AM, Cold S, Clausen NT, Nissen NI. Tumor burden as the most important prognostic factor in early stage Hodgkin's disease. Relations to other prognostic factors and implications for choice of treatment. *Cancer* 1988; 61(8):1719-27.
4. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014; 41(9):1735-43.
5. Song MK, Chung JS, Lee JJ, Jeong SY, Lee SM, Hong JS, et al. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma. *Cancer science* 2013; 104(12):1656-61.
6. Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica* 2010; 102(3):83-7.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017; 67(1):7-30.
8. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al.; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34. Epub 2010 Jul 27. Erratum in: *Blood* 2011;117(12):3477.
9. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011;105(11):1684-92.
10. Kaya AH, Altuntaş F. Hodgkin Lenfoma. *Turkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics* 2017;10(2):135-41.

11. Sağlam A, Esin E, Hayran M, Boyraz B, Üner A. Distribution of lymphomas in Turkey: data of 4239 cases from a single institution using the WHO classification. *Turk J Med Sci* 2018;48(5):1013-23.
12. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiliç H, Özalan S, Marshall SF, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 1731-1739.
13. Flavell KJ, Biddulph JP, Powell JE, Parkes SE, Redfern D, Weinreb M, et al. South Asian ethnicity and material deprivation increase the risk of Epstein-Barr virus infection in childhood Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2001;85(3):350-6.
14. Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K, et al. Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* 1989;320(11):689-95.
15. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL, Ambinder RF, Jarrett RF, Brousset P, et al. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer*. 1997;70(4):375.
16. Brousset P, Chittal S, Schlaifer D, Icart J, Payen C, Rigal-Huguet F, et al. Detection of Epstein-Barr virus messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridization with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections. *Blood* 1991;77(8):1781-6.
17. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2015;90(11):1574-83.
18. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327(21):1478-84.
19. Garnier JL, Lebranchu Y, Dantal J, Bedrossian J, Cahen R, Assouline D, et al. Hodgkin's disease after transplantation. *Transplantation* 1996;61(1):71-6.
20. Tinguely M, Vonlanthen R, Müller E, Dommann-Scherrer CC, Schneider J, Laissue JA, et al. Hodgkin's disease-like lymphoproliferative disorders in patients with different underlying immunodeficiency states. *Mod Pathol* 1998 ;11(4):307-12.

21. Hollander P, Rostgaard K, Smedby KE, Chang ET, Amini RM, de Nully Brown P, et al. Autoimmune and Atopic Disorders and Risk of Classical Hodgkin Lymphoma. *Am J Epidemiol* 2015;182(7):624-32.
22. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellekjær L, Olsen JH, et al. Goldin LR. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1321-30.
23. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2009;146(1):91-4.
24. Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, Olsen JH, Tryggvadóttir L, Sundquist K, et al. Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries *Blood* 2015;126(17):1990-5.
25. Castillo JJ, Dalia S, Shum H. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29(29):3900-6
26. Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, Bagnardi V, Rota M, Bellocco R, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):268-73.
27. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, De Filippi R, Carbone A. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *The Journal Of Pathology* 2010; 221(3):248-63.
28. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
29. Herbertson R, Hancock BW. Hodgkin Lymphoma in adolescents. *Cancer Treat Rev* 2005;31(5):339-60.
30. Harris, N.L., Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* 1999; 36: 220–32.
31. Regula, D.P., Hoppe, R.T., Weiss, L.M. Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease *N Engl J Med* 1998; 318: 214–9.

32. Nogova L, Rudiger T, Engert A. Biology, clinical course and management of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 2006:266-72.
33. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1466-74.
34. Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2 IARC Press 2017.
35. Colby TV, Hoppe RT, Warnke RA. Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer* 1982; 49(9):1848-58.
36. Spina M, BerrettaM, TirelliU. Hodgkin's disease in HIV. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17:843-58.
37. Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L, Picado AL, Smir BN, Childs C, et al. EpsteinBarr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity. *Blood* 1994;83(6):1595-602.
38. Stein RS. Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed Egypt. Mass Pub 1999;2538-71.
39. Klimm B, Franklin J, Stein H, Eichenauer DA, Haverkamp H, Diehl V, et al. Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2011; 29(29):3914-20.
40. Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. *Cancer*. 2006; 107(2):352- 60.
41. Lanzkowsky P. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*, 4 th ed. 2005:453-490.
42. Özsan GH. Hodgkin Lenfoma. *Turkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics* 2012;5(3):13-18.
43. Crnkovich MJ, Leopold K, Hoppe RT, Mauch PM. Stage I to IIB Hodgkin's disease: The combined experince at stanford University and the joint Center for Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:1041-49.



44. de Jong PA, van Ufford HM, Baarslag HJ, de Haas MJ, Wittebol SH, Quekel LG, et al. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(3):745-53.
45. Subocz E, Hałka J, Dziuk M. The role of FDG-PET in Hodgkin lymphoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2017;21(2):104-14.
46. Gaudio F, Pedote P, Asabella AN, Perrone T, Laddaga FE, Sindaco P, et al. Extralymphatic Disease Is an Independent Prognostic Factor in Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018 ;18(6):261-6.
47. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
48. 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. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
49. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1844-54.
50. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leukemia & lymphoma* 2009; 50(8):1257-60.
51. Franklin J, Paulus U, Lieberz D, Breuer K, Tesch H, Diehl V. Is the international prognostic score for advanced stage Hodgkin's disease applicable to early stage patients? German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2000;11(5):617-23.
52. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JM, Hayat M, Van der Schueren E, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989 ;73(1):47-56.
53. Happe.R.T, Advan R.H, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, NCCN Guidelines Version 2.2022 Hodgkin Lymphoma 2022 Feb;Available from

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp), Erişim Tarihi: 03.02.2022.

54. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506-14.
55. Rankin SC. Assessment of response to therapy using conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(suppl 1): 56–64.
56. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3383-8.
57. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, Trindade E, Soares J Jr, Buccheri V, Meneghetti JC. 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.
58. 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.
59. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula JC, Hsi ED, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood* 2018;132(10):1013-21.
60. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94(2):429-33.
61. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999;10(10):1181-4.
62. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler

- Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* 2015;171(4):530-8.
63. Gossmann A, Eich HT, Engert A, Josting A, Müller RP, Diehl V, et al. CT and MR imaging in Hodgkin's disease – present and future. *Eur J Haematol* 2005;75 (Suppl. 66):83–9.
  64. Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30 Suppl 1:42-55.
  65. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(7):1436-47.
  66. Mayerhoefer ME, Umutlu L, Schöder H. Functional imaging using radiomic features in assessment of lymphoma. *Methods* 2021; 188:105-11.
  67. Linden A, Zankovich R, Theissen P, Diehl V, Schicha H. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology* 1989 ;173(2):335-9.
  68. Afaq A, Fraioli F, Sidhu H, Wan S, Punwani S, Chen SH, et al. Comparison of PET/MRI With PET/CT in the Evaluation of Disease Status in Lymphoma. *Clinical Nuclear Medicine* 2017; 42(1):1-7.
  69. Grueneisen J, Sawicki LM, Schaarschmidt BM, Suntharalingam S, von der Ropp S, Wetter A, et al. Evaluation of a Fast Protocol for Staging Lymphoma Patients with Integrated PET/MRI. *PloS one* 2016; 11(6):157-80.
  70. Workman RB, Coleman RE. *Fundamentals of PET and PET/CT Imaging. PET/CT: Essentials for Clinical Practice.* Springer, 2006.
  71. Phelps ME. *PET: Physics, Instrumentation, and Scanners.* Springer, 2006
  72. Purandare NC, Rangarajan V. PET-CT in oncology. *J Postgrad Med* 2010; 56:103-8.
  73. Ziegler SI. *Positron Emission Tomography: Principles, Technology, and Recent Developments.* *Nucl Phys* 2005; 752:679-87.
  74. Kramer EL, Ko JP, Ponzo F, Mourtzikos K, editors. *Positron emission tomography computed tomography. A disease-oriented approach.* New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008.

75. Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE. Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. *J Nucl Med* 1995 ;36(5):883-7.
76. Bensinger SJ, Christofk HR. New aspects of the Warburg effect in cancer cell biology. *Seminars in cell & developmental biology* 2012; 23(4):352-61.
77. Stahl A, Dzewas B, Schwaiger M, Weber WA. Excretion of FDG into saliva and its significance for PET imaging *Nuklearmedizin* 2002; 41:214–6.
78. Shammas A, Lim R, Charron M. Pediatric FDG PET/CT: physiologic uptake, normal variants, and benign conditions *Radiographics* 2009;29(5):1467-86.
79. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, Altehoefer C, Moser E, Nitzsche EU. Increased metabolic activity in the thymus studied with FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy *J Nucl Med* 2001;42(4):591-5.
80. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. PET/CT Fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake *Radiographics* 2004; 24(5):1411-31.
81. Harvey A. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. *Oncology: Positron Emission Tomography. Nuclear medicine: the requisites in radiology.*3rd ed. Mosby Elsevier, 2006.
82. Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging *Semin Nucl Med* 2004;34(2):122–33.
83. Sugawara Y, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med* 1999;40(9):1456–62.
84. Kitajima K, Nakamoto Y, Senda M, Onishi Y, Okizuka H, Sugimura K. Normal uptake of 18F-FDG in the testis: an assessment by PET/CT. *Ann Nucl Med* 2007;21(7):405-10.
85. Subhas N, Patel PV, Pannu HK, Jacene HA, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of pelvic malignancies with in-line FDG PET-CT: case examples and common pitfalls of FDG PET. *RadioGraphics* 2005;25 (4):1031–43.
86. Jackson RS, Schlarman TC, Hubble WL, Osman MM. Prevalence and patterns of physiologic muscle uptake detected with whole-body 18FFDG PET. *J Nucl Med Technol* 2006;34(1):29–33.

87. Kazama T, Swanston N, Podoloff DA, Macapinlac HA. Effect of colony-stimulating factor and conventional- or high-dose chemotherapy on FDG uptake in bone marrow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(12):1406–11.
88. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(2):310-20.
89. Lin E, Alavi A. *PET and PET/CT A clinical guide*, Second edition. Thieme Medical Publishers, Inc.2009.
90. Sureshababu W, Mawlawi O. PET/CT Imaging Artifacts. *J Nucl Med Technol* 2005;33(3):156–61.
91. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Ralfkiaer E, Specht L. Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake. *Hematol Oncol* 2006;24: 146–50.
92. Kirby AM, Mikhaeel NG. The role of FDG PET in the management of Lymphoma: what is the evidence base? *Nucl Med Commun* 2007;28(5):335-54.
93. Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology* 2005; 237:1038-45.
94. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hänel A, Bredow J, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early- stage Hodgkin’s lymphoma. *Br J Cancer* 2004;90(3):620-5.
95. Partridge S, Timothy A, O’Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin’s disease: influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol* 2000;11: 1273–9.
96. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998; 206:475-81.
97. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Systematic review and meta-analysis on the prognostic value of complete remission status at FDG-PET in Hodgkin lymphoma after completion of first-line therapy. *Annals of hematology* 2016; 95(1):1-9.

98. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(36):4508-14.
99. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(27):3048-5.
100. Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, Nowak E, Bodet-Milin C, Querellou S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(6):1064-71.
101. 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.
102. André M, Vander Borgh T, Bosly A. Interim FDG-PET Scan in Hodgkin's Lymphoma: Hopes and Caveats. *Adv Hematol* 2011; 2011:430679.
103. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244.
104. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006;91(4):522-9.
105. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A. Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of

- lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):571-8.
106. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, Pitella FA, Linardi CC, Soares J Jr, et al., Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1415-21.
  107. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008;112(10):3989-94.
  108. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;116(23):4934-7.
  109. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, Homb A, Dehdashti F, Abboud CN, et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 ;17(11):1646-52.
  110. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 2013;54(5):683-90.
  111. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:27-37.
  112. Gobbi PG, Ghirardelli ML, Solcia M, Di Giulio G, Merli F, Tavecchia L, et al. Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001; 19(5):1388-94.
  113. Akhtari M, Sarah A. Milgrom, Chelsea C. Pinnix, Jay P. Reddy, Grace L. Smith, Zeinab Abou Yehia, et al. Reclassifying patients with early-stage

- Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation 2018; 131(1): 84–94.
114. Pinochet P, Texte E, Stamatoullas-Bastard A, Vera P, Mihailescu SD, Becker S. Prognostic value of baseline metabolic tumour volume in advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Sci Rep* 2021;11(1):23195.
  115. Cottreau AS, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood* 2018;131(13):1456-63.
  116. Song MK, Chung JS, Lee JJ, Jeong SY, Lee SM, Hong JS, Chong A, Moon JH, Kim JH, Lee SM, Kim SJ, Shin HJ. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci* 2013;104(12):1656-61.
  117. Sharma P, Gupta A, Patel C, Bakhshi S, Malhotra A, Kumar R. Pediatric lymphoma: metabolic tumor burden as a quantitative index for treatment response evaluation. *Ann Nucl Med* 2012;26(1):58-66.
  118. Prieto Prieto JC, Vallejo Casas JA, Hatzimichael E, Fotopoulos A, Kiortsis DN, Sioka C. The contribution of metabolic parameters of FDG PET/CT prior and during therapy of adult patients with lymphomas. *Ann Nucl Med* 2020 ;34(10):707-17.
  119. Yang DH, Ahn JS, Byun BH, Min JJ, Kweon SS, Chae YS, et al. Interim PET/CT-based prognostic model for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in the post-rituximab era. *Ann Hematol* 2013;92(4):471-9.
  120. Milgrom SA, Pinnix CC, Chuang H, Oki Y, Akhtari M, Mawlawi O, et al. Early-stage Hodgkin lymphoma outcomes after combined modality therapy according to the post-chemotherapy 5-point score: can residual pet-positive disease be cured with radiotherapy alone? *Br J Haematol* 2017;179(3):488-96.
  121. Zhou, Y.; Hong, Z.; Zhou, M.; Sang, S.; Zhang, B.; Li, J. Et al. Prognostic value of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in paediatric lymphoma. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol* 2020, 64, 87–95.
  122. Mettler J, Müller H, Voltin CA, Baues C, Klaeser B, Moccia A, et al. Metabolic Tumour Volume for Response Prediction in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Nucl Med*. 2018: jnumed.118.210047.



123. Tseng D, Rachakonda LP, Su Z, Advani R, Horning S, Hoppe RT, et al. Interim-treatment quantitative PET parameters predict progression and death among patients with Hodgkin's disease. *Radiat Oncol* 2012; 7:5.
124. Meignan M, Cottreau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, et al. Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. *J Clin Oncol* 2016;34(30):3618-26.
125. Zhou M, Chen Y, Huang H, Zhou X, Liu J, Huang G. Prognostic value of total lesion glycolysis of baseline 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget* 2016;7(50):83544-53.
126. Hong R, Tan Su Yin E, Wang L, Zhao X, Zhou L, et al. Tumor Burden Measured by 18F-FDG PET/CT in Predicting Efficacy and Adverse Effects of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma. *Front Oncol* 2021; 11:713577.
127. Zucca E, Cascione L, Ruberto T, Facchinelli D, Schär S, Hayoz S, et al. Prognostic models integrating quantitative parameters from baseline and interim positron emission computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma: post-hoc analysis from the SAKK38/07 clinical trial. *Hematol Oncol* 2020;38(5):715-25.
128. Gupta N, Singh N. To evaluate prognostic significance of metabolic-derived tumour volume at staging 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan and to compare it with standardized uptake value-based response evaluation on interim 18-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in patients of non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B-cell lymphoma). *Nucl Med Commun* 2020;41(4):395-404.
129. Sharma P, Gupta A, Patel C, Bakhshi S, Malhotra A, Kumar R. Pediatric lymphoma: metabolic tumor burden as a quantitative index for treatment response evaluation. *Ann Nucl Med* 2012;26(1):58-66.
130. Kanoun S, Tal I, Berriolo-Riedinger A, Rossi C, Riedinger JM, Vrigneaud JM, et al. Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F] FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma. *PLoS One* 2015;10(10): e0140830.

131. Cottereau AS, Becker S, Broussais F, Casasnovas O, Kanoun S, Roques M, Charrier N, Bertrand S, Delarue R, Bonnet C, Hustinx R, Gaulard P, de Leval L, Vera P, Itti E, Mounier N, Haioun C, Tilly H, Meignan M. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *Ann Oncol* 2016;27(4):719-24.
132. Moskowitz AJ, Schöder H, Gavane S, Thoren KL, Fleisher M, Yahalom J, Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;130(20):2196-2203.
133. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016 ;374(25):2419-29.
134. Pike LC., Kirkwood A.A., Patrick P., Radford J., Burton C., Stevens L. et al. Can Baseline PET-CT Features Predict Outcomes in Advanced Hodgkin Lymphoma? A Prospective Evaluation of UK Patients in the RATHL TRIAL (CRUK/07/033).
135. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, Phillips M, Møller H, Fields PA, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(7):1209-19.
136. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(1): e 0210224.
137. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. *Seminars in nuclear medicine* 2018; 48(1):50-66.
138. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014; 41(6):1113-22.
139. Tylski P, Stute S, Grotus N, Doyeux K, Hapdey S, Gardin I, et al. Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in (18)F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 2010; 51(2):268-76.



T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik  
Kurulu

Sayı :60116787-020/71784  
Konu :Başvurunuz Hk.

01/12/2020

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Aziz GÜLTEKİN

İlgi :27/10/2020 tarihli dilekçeniz.

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz " **Hodgkin Lenfoma Hastalarında <sup>18</sup>F-FDG-PET Metabolik Parametrelerinin Tedaviye Yanıtı Değerlendirmede ve Prognozu Öngörüdeki Yeri**" konulu çalışmanız **24.11.2020 tarih ve 22 sayılı** kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra; söz konusu çalışmanın yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Tahir TURAN  
Başkan