



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KLASİK HODGKİN LENFOMA HASTALARININ  
İZLEMİNDE İNTERİM PET'İN PROGNOSTİK DEĞERİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Gamze AKKUZU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Emre EŞKAZAN

İSTANBUL-2019

# ÖNSÖZ

*Tezimin başlangıcından tamamlandığı ana kadar, hoşgörüsü ile her türlü sorunun aşılmasında bana yardımcı olan, kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile yol gösterici ve destek olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet Emre Eşkazan'a, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye, bir önceki dönemde anabilim dalı başkanlığımızı yapmış olan Prof. Dr. Teoman Soysal'a ve tüm Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, yardım ve destekleri için değerli hocam Doç. Dr. Sait Sağır ile Dr. Elife Akgün ve Dr. Seçkin Bilgiç'e, dosyaların temini konusundaki yardımları için Hematoloji Bilim Dalı'nın değerli çalışanları Sn. Ferdi Uzun, Sn. Aykut Çelik, Sn. Gökhan Duru, Sn. Emre Vargeloğlu ve Sn. Zeki Abalı'ya, her zaman en büyük destekçim olan sevgili aileme ve tüm arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.*

Saygılarımla

Dr. Gamze AKKUZU

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER, GRAFİKLER DİZİNİ .....	VII
ÖZET .....	IX
ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. HODGKIN LENFOMA .....	3
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.2. ETYOLOJİ.....	4
2.1.3. SINIFLAMA .....	4
2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	5
2.1.5. TANI VE EVRELEME.....	6
2.1.6. PROGNOZ.....	8
2.1.7. TEDAVİ.....	10
2.1.7.1. ERKEN EVRE FAVORABLE .....	11
2.1.7.2. ERKEN EVRE UNFAVORABLE.....	11
2.1.7.3. İLERİ EVRE .....	12
2.1.7.4. NÜKS HASTALIK .....	13
2.2. HODGKIN LENFOMA'DA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	15
2.2.1. KONVANSİYONEL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	15
2.2.2. FDG-PET .....	15

2.2.2.1. EVRELEMEDE FDG-PET .....	16
2.2.2.2. İNTERİM FDG-PET .....	17
2.2.2.3. TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE FDG-PET ...	19
2.2.2.4. TAKİPTE FDG-PET .....	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>21</b>
3.1. HASTALAR .....	21
3.2. FDG-PET GÖRÜNTÜLEME.....	22
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	22
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>23</b>
4.1. HASTALAR .....	23
4.2. TEDAVİ.....	25
4.3. FDG-PET GÖRÜNTÜLEME.....	26
4.4. TEDAVİ YANITI.....	33
4.5. KLİNİK SONUÇ .....	35
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>59</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>

## KISALTMALAR

<b>ABD :</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ABVD :</b>	Dokсорubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
<b>BEACOPP :</b>	Bleomisin, etoposid, dokсорubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
<b>BT :</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>BV :</b>	Brentuksimab Vedotin
<b>CHOP :</b>	Siklofosfamid, dokсорubisin, vinkristin, prednizon
<b>COPP :</b>	Vinkristin, prokarbazin, prednizon
<b>CRu :</b>	Doğrulanmamış tam yanıt
<b>DHAP :</b>	Deksametazon, yüksek doz Ara-C, sisplatin
<b>DSÖ :</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBV :</b>	Epstein Barr Virüsü
<b>EMA :</b>	<i>the European Medicines Agency</i> – Avrupa İlaç Ajansı
<b>EORTC :</b>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>FDA :</b>	<i>the US Food and Drug Administration</i> – Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>18-FDG :</b>	Flor-18 işaretli florodeoksiglukoz
<b>GHSG :</b>	<i>German Hodgkin Study Group</i>
<b>GLUT :</b>	<i>Glucose transporter</i> – glukoz taşıyıcı membran proteini
<b>GVP :</b>	Gemsitabin, vinorelbin, prednizon
<b>Gy :</b>	Gray
<b>HIV :</b>	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>HL :</b>	Hodgkin Lenfoma
<b>ICE :</b>	İfosfamid, karboplatin, etoposid
<b>IFRT :</b>	Tutulu alan radyoterapisi
<b>IGEV :</b>	İfosfamid, gemsitabin, vinorelbin

<b>IMRT :</b>	<i>Intensity-modulated radiation therapy</i>
<b>IPS :</b>	<i>International Prognostic Score</i> – Uluslararası Prognostik Skor
<b>İSHOP :</b>	İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı
<b>KHL :</b>	Klasik Hodgkin Lenfoma
<b>KY :</b>	Kısmi yanıt
<b>MMR :</b>	Mass-Mediasten oranı
<b>MOPP :</b>	Nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon
<b>MRG :</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MTR :</b>	Mediasten-Toraks oranı
<b>NCCN :</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NLPHL :</b>	Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
<b>PD-1 :</b>	Programlanmış ölüm reseptörü-1
<b>PET :</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>R-ICE :</b>	Ritüksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid
<b>RSH:</b>	Reed-Sternberg hücreleri
<b>StV:</b>	(Stanford V) Nitrojen mustard, doksorubisin, vinblastin, vinkristin, bleomisin, etoposid, prednizon
<b>SPSS:</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> – Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
<b>TY :</b>	Tam yanıt

# TABLolar DİZİNİ

## Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> Hodgkin Lenfoma Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması. ....	5
<b>Tablo 2.</b> Lugano (gözden geçirilmiş Ann Arbor) Sınıflaması. ....	7
<b>Tablo 3.</b> Erken evre HL için farklı grupların kötü prognoz faktörleri. ....	9
<b>Tablo 4.</b> Uluslararası Prognostik Skor ( <i>International Prognostic Score-IPS</i> ). ....	10
<b>Tablo 5.</b> Deauville Skorum Sistemi. ....	18
<b>Tablo 6.</b> Hastaların demografik ve klinik özellikleri. ....	24
<b>Tablo 7.</b> Farklı grupların interim PET (PET1) sonucuna göre başlangıç tedaviye yanıtları. ....	34
<b>Tablo 8.</b> Farklı grupların interim PET (PET1) sonucuna göre klinik sonuçları. ....	35
<b>Tablo 9.</b> Hastaların 1, 2 ve 3 yıllık genel sağkalımlarının dağılımı. ....	37
<b>Tablo 10.</b> Hastaların 1, 2, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım özelliklerinin dağılımı ve kümülatif progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırılması. ....	39
<b>Tablo 11.</b> Erken evre hastaların 1, 2, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım özelliklerinin dağılımı ve kümülatif progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırılması. ....	45
<b>Tablo 12.</b> İleri evre hastaların 1, 2, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım özelliklerinin dağılımı ve kümülatif progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırılması. ....	47
<b>Tablo 13.</b> Progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi (çok değişkenli analiz). ....	48
<b>Tablo 14.</b> İnterim PET (PET1) sonuçlarının progresyonsuz sağkalım açısından tanısal performans özelliklerinin incelenmesi. ....	48

# ŞEKİLLER, GRAFİKLER DİZİNİ

## Sayfa No

Şekil 1. Farklı grupların interim PET (PET1) sonuçları. ....	27
Şekil 2. İnterim PET’i negatif olan hastaların (n=55) Deauville skorlarına göre klinik sonlanımları.....	28
Şekil 3. İleri evre hastaların (n=31) IPS’e göre interim PET Deauville skorları. ....	29
Şekil 4. İleri evre hastalarda IPS gruplarına ve interim PET (PET1) sonuçlarına göre klinik sonlanım şeması.. ....	29
Şekil 5. Erken evre hastaların (n=38) risk gruplarına göre interim PET Deauville skorları.....	30
Şekil 6. Erken evre hastaların risk gruplarına ve interim PET (PET1) sonuçlarına göre klinik sonlanım şeması. ....	31
Şekil 7. Tedavi sonu PET’in ek prognostik değeri.....	32
Şekil 8. PET’te kemik iliği tutulumu lehine bulguları olan ve olmayan hastaların histopatolojik incelemedeki karşılıkları.....	33
Şekil 9. Hastaların interim PET (PET1) sonucuna göre klinik sonlanımları. ....	36
Şekil 10. Tüm hastaların (n=69) genel sağkalım eğrisi.....	37
Şekil 11. Tüm hastaların (n=69) progresyonsuz sağkalım eğrisi. ....	38
Şekil 12. Tüm hastaların (n=69) cinsiyete göre progresyonsuz sağkalım dağılımı. ....	40
Şekil 13. Tüm hastaların (n=69) yaş gruplarına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı. ....	40
Şekil 14. İleri evre hastalarda (n=31) IPS gruplarına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı.....	41
Şekil 15. Tüm hastaların (n=69) interim PET (PET1) sonuçlarına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı. ....	41
Şekil 16. İleri evre hastalarda (n=31) IPS grupları ile interim PET (PET1) sonuçlarına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı.....	42
Şekil 17. Tüm hastaların (n=69) evrelere göre progresyonsuz sağkalım dağılımı.....	42



<b>Şekil 18.</b> Tüm hastaların (n=69) B semptomu varlığına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı.....	43
<b>Şekil 19.</b> Tüm hastaların (n=69) bulky hastalık varlığına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı.....	43
<b>Şekil 20.</b> Erken evre hastalarda progresyonsuz sağkalım açısından interim PET sonuçlarına ait ROC eğrisi. ....	49
<b>Şekil 21.</b> İleri evre hastalarda progresyonsuz sağkalım açısından interim PET sonuçlarına ait ROC eğrisi. ....	49
<b>Şekil 22.</b> Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım açısından interim PET sonuçlarına ait ROC eğrisi.....	50
<b>Şekil 23.</b> IPS 0-2 olan hastalarda progresyonsuz sağkalım açısından interim PET sonuçlarına ait ROC eğrisi. ....	50
<b>Şekil 24.</b> IPS 3-7 olan hastalarda progresyonsuz sağkalım açısından interim PET sonuçlarına ait ROC eğrisi. ....	51

# ÖZET

## Klasik Hodgkin Lenfoma Hastalarının İzleminde İnterim PET'in Prognostik Değeri

**Giriş-Amaç:** Hodgkin Lenfoma (HL) hastalarının tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve prognozu hakkında fikir edinilmesi açısından tedavi sırasındaki interim PET'in önemi vardır. Bu çalışmada, interim PET'in klasik HL (KHL)'da erken dönemde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve uzun dönem klinik sonuçları öngörmedeki değeri araştırıldı.

**Hastalar ve Metot:** 2013-2018 yılları arasında KHL tanısı ile takip ve tedavi olan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, risk grupları, tedavi öncesi evreleme (PET0), 2-4 kür kemoterapi sonrası interim (PET1) ve tedavi sonu (PET2) PET sonuçları, tedavi yanıtları ile uzun dönem sonuçları irdelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 69 (38 erkek, 31 ileri evre) hasta dahil edildi. PET1 hastaların 55'inde negatif ve 14'ünde pozitif. Progresyon üzerine etkili olabilecek faktörler karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde, yalnızca PET1 sonucu ve B semptomunun anlamlı bağımsız prognostik değeri olduğu saptandı. 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları PET1 negatifliğinde %88,1 iken, pozitiflikte %47,6 ( $p < 0,01$ ) ve B semptomu yokluğunda %96,7 iken varlığında %67 ( $p=0,04$ ) bulundu. Erken evre hastalarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım, PET1 negatif ve pozitif olanlarda sırasıyla %90 ve %62,5 saptandı ( $p=0,06$ ). PET1 pozitif olan 8 erkek evre hastanın 3'ünde progresyon görüldü. İleri evre hastalarda ise 2 yıllık progresyonsuz sağkalım, PET1 negatif ve pozitif olgularda sırasıyla %86,1 ve %25 idi ( $p < 0,01$ ). PET1'in pozitif olduğu 6 ileri evre hastanın 4'ünde (ortanca takip süresi 28 ay) progresyon olduğu görüldü.

**Sonuç:** Literatür verilerine uygun olarak, çalışmamızda da interim PET'in KHL hastalarında tedavi yanıtını öngörme ve uzun süreli remisyon ve progresyonsuz sağkalımın erken tahmini için güvenilir bir yöntem olabildiği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Klasik Hodgkin Lenfoma, FDG PET, Deauville, ABVD, prognoz

# ABSTRACT

## Prognostic Value of Interim PET in the Management of Patients with Classical Hodgkin Lymphoma

**Introduction-Aim:** Interim PET is important for evaluating the treatment response and for anticipating the prognosis of patients with Hodgkin lymphoma (HL). In this study, we investigated the impact of interim PET on predicting the early treatment responses and long-term clinical outcomes in classical HL (CHL).

**Patients and Methods:** The patients with CHL, who were treated and followed between 2013-2018 were retrospectively analyzed. Demographic data, risk groups, pre-treatment (PET0), interim [PET after 2-4 cycles of chemotherapy - (PET1)] and end of treatment (PET2) PET results, treatment responses and long-term outcomes were evaluated.

**Results:** We included 69 (38 early and 31 advanced stage) patients in the study. After 2-4 cycles of chemotherapy, 55 patients had negative PET1 and 14 patients had positive PET1. Among the possible factors that may a role in disease progression, only PET1 and B symptoms were shown to have an independent prognostic value in comparative analysis. Progression-free survival rates at 2 years were 88.1% and 47.6% for PET1 negative and PET1 positive cases, respectively ( $p<0.01$ ). In addition to that, progression-free survival rates at 2 years in patients with and without B symptoms were 96.7% and 67.0%, respectively ( $p=0.04$ ). Progression-free survival rates at 2 years in early stage is %90 and %62.5 for PET1 negative and positive cases, respectively ( $p=0.06$ ). During the follow-up, three out of eight early stage PET1-positive patients had relapsed. Progression-free survival rates at 2 years in advanced stage patients were %86,1 and %25 for PET1 negative and positive cases, respectively ( $p<0.01$ ). Four out of six PET1-positive patients with advanced stage had relapsed with a median follow-up of 28 months.

**Conclusion:** In accordance with the current literature, interim PET was shown to be a significant factor for the prediction of treatment response, long-term remission and progression-free survival in CHL patients.

**Key Words:** Classic Hodgkin Lymphoma, FDG PET, Deauville, ABVD, prognosis

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hodgkin Lenfoma (HL)'nin hikayesi, 1832 yılında Thomas Hodgkin'in "*On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen*" isimli makalesinin yayımlanmasıyla başlar (1). 'Hodgkin Hastalığı' ismi ilk kez 1865 yılında Sir Samuel Wilks tarafından kullanılmıştır. Carl Sternberg ve Dorothy Reed; HL için karakteristik olan ve *Reed-Sternberg* hücreleri adıyla bilinen hücreleri tanımlamışlardır. Hemen hemen 20. yüzyılın ortalarına kadar hastalığın neoplastik olduğu açıkça anlaşılamamış ve muhtemelen tüberküloz ile ilişkili reaktif enfeksiyöz süreçler olarak düşünülmüştür. İlerleyen yıllarda hastalığın patogenezinin anlaşılmasıyla tedavide dramatik ilerleme kaydedilmiş ve 20. yüzyılın ilk yarısında %5'lerde olan uzun dönem sağkalım şansı, günümüzde %85'lere ulaşmıştır (2).

HL'nın toplumda görülme sıklığı 2,3/100 000/yıl ve mortalitesi 0,4/100 000/yıl olarak bildirilmiştir. Hastalık bimodal dağılım göstermekte ve insidans, 20'li yaşların başı ve 50 yaş sonrası olmak üzere iki yaş grubunda artmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre hafifçe daha fazladır. Histolojik olarak sıklıkla klasik HL (KHL) alt tipi görülürken (%95), daha nadir olarak nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) alt tipi görülmektedir (%5) (3,4).

Günümüzde pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), HL evreleme ve yanıt değerlendirmesinde standart yöntem haline gelmiştir. Ulaşılamayan merkezlerde BT önerilir (5).

HL standart kemoterapi, radyoterapi ya da kombine tedavi modalitelerine oldukça duyarlıdır. Kombinasyon kemoterapisi HL'nin birinci basamak tedavisinde tercih edilen tedavi şeklidir ve birçok ülke ve merkezde, ilk basamak tedavide kullanılan kemoterapi rejimi ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin)'dir. Bununla birlikte hastaların bir kısmında, tedaviye direnç ya da tekrarlayan hastalık nedeni ile uzun süreli hastalık kontrolü sağlamada yetersiz kalınmaktadır. BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) ve *escalated* (artmış yoğunluklu) BEACOPP gibi yoğun rejimlerin kullanımı ile hastalık kontrolünde üstün başarı sağlanmış ve 7 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %85'e ulaşmıştır (6-10).

HL'da tedaviye oldukça iyi yanıtlar alınabilmekle birlikte, sitotoksik tedavi kullanımı; miyelosüpresyon, nöropati, pulmoner fibrozis ve kardiyak hasar gibi toksik etkilere neden olmakta ve özellikle alkilleyici ajanların kullanımı ile de miyelodisplazi ve lösemi riskinin de dahil olduğu uzun dönem etkiler ortaya çıkmaktadır (11). Çeşitli serilerde; 15-20 yıllık takipten sonra ikincil habis hastalıklar ve kardiyak nedenli ölümlerin lenfoma ilişkili ölümleri aştığı

bildirilmiştir (12,13). Bu nedenle etkin bir tedavi uygulanırken görülebilecek yan etkilerin de en aza indirilmesi amaçlanmalıdır. Ek olarak dirençli hastalarda, ileride otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi gerekebileceğinden, yanıtızlığın erken dönemde belirlenmesi önem arz etmektedir (14). Özetle; hem yan etkileri en aza indirmek için her hastada bireysel değerlendirme ile optimum tedavi sürelerinin belirlenmesi ve hem de dirençli hastalarda olası yanıtızlığın erken tespiti amacıyla prognostik araçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Erken evre hastalar, çeşitli gruplar tarafından belirlenmiş kötü prognoz faktörlerini taşıyıp taşıyamalarına göre risk gruplarına ayrılır. Şimdiye kadar ileri evre HL için en yaygın olarak kullanılan prognostik model ise, *International Prognostic Score* – Uluslararası Prognostik Skor (IPS) olmuştur. Ancak IPS dahil, güncel prognostik modeller bu açıdan yetersiz kalmakta ve düşük etkinlik ve zayıf öngörü gücü ile riske dayalı tedavi stratejileri belirlenmesini yeterince destekleyememektedir (15).

PET'in HL tedavisinde prognostik belirleyici olarak kullanılmasının gündeme gelmesi ile; interim (ara) PET'i yorumlamada standardizasyon ihtiyacı doğmuştur. Bu amaçla 2009 yılında hematologlar ve nükleer tıp uzmanları Fransa'nın Deauville kasabasında bir araya gelmiş ve interim PET'i yorumlamada kullanılacak basit, tekrarlanabilir bir skora sistemi ortaya koymuşlardır (16).

Bu çalışmanın amacı; KHL hastalarında, tedavi başarısını/başarısızlığını göstermede interim PET'in değerinin gözden geçirilmesidir.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya; 2013-2018 yılları arasında KHL tanısı almış, takip ve tedavileri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda sürdürülmüş hastalar dahil edildi. Tedavi öncesi evreleme (PET0), 2-4 kür kemoterapi sonrası interim (PET1) ve tedavi sonu (PET2) olmak üzere PET görüntülemelerinin ve klinik verilerin birlikte incelenmesi ile interim PET'in erken dönemde tedaviye yanıtı öngörmedeki değeri araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HODGKIN LENFOMA

HL; Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, yılda yaklaşık 9000 yeni hastayı etkilediği bildirilmiş olan nadir bir B hücreli neoplazmdir. İnflamatuar arka planda az sayıda neoplastik hücre içeren (Reed-Sternberg hücreleri ve varyantları) özgün bir hücresel kompozisyona sahiptir. Tümör hücrelerinin görünümü ve immünofenotipine bağlı olarak; KHL ve NLPHL olmak üzere iki ana alt tipe ayrılır. Evreleme, uygun tedavi seçimi için önemlidir. Ayrıca hastaları, hastalık tekrarı bakımından düşük ya da yüksek riskli olarak belirlemek üzere prognostik modeller geliştirilmiştir. Bu prognostik modeller ve PET birlikte, uygun tedavi seçiminde kullanılır. HL'da başlangıç tedavi; hastalığın histolojik karakterine, tanı anındaki evreye, kötü prognozla ilişkili faktörlerin bulunup bulunmamasına göre belirlenir. Erken evre hastalar için sıklıkla; kısa kemoterapi rejimi ve ardından tutulu alan radyoterapisinden (IFRT) oluşan kombine tedavi modaliteleri uygulanır. İleri evre hastalarda ise uygulama; daha uzun süreli kemoterapi ve seçilmiş vakalarda radyoterapi şeklindedir. Nüks ya da dirençli hastalıkta; kurtarma tedavisinin ardından olog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi standart tedavidir. Bu tedavi için uygun olmayan ya da uygulanmış ama başarısız olunmuş hastalarda standart tedavi Brentuksimab Vedotin (BV)'dir (4).

#### 2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

HL; Avrupa ve ABD'de yıllık görülme sıklığı 2-3/100 000 olan nadir bir hastalıktır. Erkekler; genç kadınlarda daha fazla görülen nodüler sklerozan alt tipi hariç, kadınlara göre daha fazla etkilenir. Genç erişkin grupta nodüler sklerozan alt tip, mikst sellülere göre daha sık görülür. Mikst sellüler alt tipin görülme sıklığı yaşla birlikte artarken, nodüler sklerozan alt tip >30 yaşta bir platoya ulaşır. Lenfositten zengin ve fakir alt tipler daha seyrek olarak görülmektedir (17). Ülkemizde lenfoma insidansı, bu konuda kapsamlı çalışmalar bulunmadığından net olarak bilinmemektedir. 2006 yılında yayımlanan Türkiye'de Kanser İnsidansı başlıklı çalışmada; HL görülme sıklığı 3,2/100 000 olarak saptanmış, tüm lenfoma hastalarının %23'ünü HL'nın oluşturduğu ve bunların da %38'inin kadın, %62'sinin erkek olduğu bildirilmiştir (18). Arzu 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 KHL olarak bildirilmiştir (19).

### 2.1.2. ETYOLOJİ

Kesin nedeni henüz bilinmemekle birlikte, HL riskinde artış ile ilişkilendirilen faktörler; viral enfeksiyonlara maruziyet, ailesel faktörler ve immünsüpresyon olarak sıralanabilir (4).

Çeşitli çalışmalarda Epstein Barr Virüsü (EBV)'nün HL'da dönüştürücü ajan olabileceği ileri sürülmüştür. Mueller ve arkadaşları hastalık öncesi dönemde EBV titrelerini araştırmış ve HL başlangıcından önce EBV aktivasyonunda artış tespit etmişlerdir (20).

Yeni moleküler teknikler kullanılarak EBV'nin Reed-Sternberg hücreleri (RSH)'nde araştırılması neticesinde görülmüştür ki; EBV pozitifliği gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere oranla daha sıktır. Batı ülkelerinde KHL vakalarının yaklaşık %50'si EBV pozitif, yani virüsü tümör hücrelerinde taşıyor, nodüler sklerozan alt tipinde oran %15-30, mikst sellüler alt tipinde ise yaklaşık %70'tir. Buna karşılık gelişmekte olan ülkelerde RSH içinde EBV pozitifliği %90'ın üstündedir (21-23).

Ayrıca insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda da HL görülme riski genel popülasyona göre oldukça artmıştır. Diğer virüslerin HL patogenezindeki rolü, henüz belirsizdir (4,17).

Ailesel faktörlerin az sayıdaki vakaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir ve bugüne kadar kesin bir kalıtım mekanizması tanımlanmamıştır (17). Bir araştırmada *Swedish Cancer Registry* verilerinin sağlıklı kohort ile karşılaştırılması sonucunda, HL yüksek ailesel indeksli kanserler sıralamasında göz ile testis tümörleri ve tiroid kanseri ile birlikte ilk dört içerisinde yer almıştır (24).

### 2.1.3. SINIFLAMA

HL, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre; tümör hücrelerinin görünüşleri ve immünofenotiplerine bağlı olarak, KHL ve NLPHL olmak üzere iki ana alt tipe ayrılır. KHL da; tümör hücrelerinin görünümündeki ve reaktif arka planın bileşimindeki farklılıklara dayanılarak, nodüler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten zengin ve lenfositten fakir olmak üzere dört alt tipe ayrılmaktadır (Tablo 1) (25).

**Tablo 1.** Hodgkin Lenfoma Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.

2016 DSÖ SINIFLAMASI-HODGKİN LENFOMA
<b>Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma</b>
<b>Klasik Hodgkin Lenfoma</b>
- <b>Nodüler Sklerozan Klasik Hodgkin Lenfoma</b>
- <b>Lenfosit Zengin Klasik Hodgkin Lenfoma</b>
- <b>Mikst Sellüler Klasik Hodgkin Lenfoma</b>
- <b>Lenfosit Fakir Klasik Hodgkin Lenfoma</b>

#### 2.1.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Klinik değerlendirme; yaş, cinsiyet, ateş (>38,3°), gece terlemesi, kilo kaybı (6 ayda vücut ağırlığının %10'undan fazla) ve malignite öyküsünü içerecek şekilde kapsamlı bir anamnez ile başlamalıdır. Yorgunluk, kaşıntı ve alkole bağlı ağrı var ise ayrıca not edilmelidir. Fizik muayene, ulaşılabilir nodal grupların, dalak ve karaciğerin büyüklük ölçümlerini içermelidir ancak fizik muayenenin duyarlılığı değişkendir. Bu nedenle organomegali BT görüntüleme ile tanımlanmalıdır (5).

HL olguları sıklıkla supradiyafragmatik lenfadenopati ile başvurur. Retroperitoneal ve inguinal lenfadenopati daha nadir olarak görülür. Hastaların yaklaşık olarak üçte birinde konstitüsyonel semptomlar mevcuttur. Bu semptomlar; ateş, gece terlemesi ve kilo kaybını içerir. Ek olarak hastalar kronik kaşıntı ile de başvurabilir. HL'nın direkt invazyon ya da hematojen yayılım ile ektranodal tutulumu da görülebilir (4). Dalak tutulumu %30-40 ve kemik iliği tutulumu %5-14 oranlarında görülmektedir (26,27). Ekstralatenfatik tutulumda ise sıklık; akciğerler %44, kemik %22, karaciğer %18 ve böbrek tutulumu %5 olarak bildirilmiştir (28).



### 2.1.5. TANI VE EVRELEME

Tanı için ince iğne biyopsi sıklıkla yetersizdir ve yeterli doku örnekleme için insizyonel ya da eksizyonel biyopsi gereklidir. Tanı; deneyimli bir lenfoma patoloğu tarafından yapılacak morfolojik, immünohistokimya, immünofenotipleme ve uygun olan yerlerde moleküler incelemelere bağlıdır (5).

Lenfomanın evrelemede Ann Arbor evreleme sistemi kullanılmaktadır. PET/BT, lenfoma evreleme ve yanıt değerlendirilmesinde standart hale gelmiş olan görüntüleme yöntemidir (5,29).

Günümüzde, sistemik ve çok yönlü uygulamaların kullanımının artması ile Ann Arbor sınıflamasının tedavi seçimini yönlendirmedeki etkisi azalmıştır. Bununla birlikte, hastalığın yaygınlığının anatomik olarak belirlenmesi için Ann Arbor sınıflamasının bir modifikasyonu önerilmektedir (5). Tablo 2’de özetlenmiş olan Lugano Sınıflaması (gözden geçirilmiş Ann Arbor sınıflaması)’na göre hastalar; tutulu lenf nodu lokalizasyonu ve sayısına bakılarak yapılan değerlendirme ile dört evreye ayrılır. Tüm vakalar ayrıca; hastalıkla ilişkili semptomların yokluğuna (A) ya da varlığına (B) göre alt bölümlere ayrılır.

BT ile belirlenen, çapı 10 cm’i bulan ya da herhangi bir torasik vertebra seviyesinde transtorasik çapın 1/3’ünü aşan nodal kitle, *bulky* hastalık olarak tanımlanmıştır. *Bulky* hastalık için X isimlendirmesi artık gerekli değildir, bunun yerine en büyük çapın kaydedilmesi önerilmektedir (5).

Ekstranodal hastalık için E isimlendirmesi; sadece, nodal tutulum yokluğunda sınırlı ekstranodal tutulum ve evre II hastalıkta ekstranodal alana direkt uzanım ile ilgilidir ve ileri evre hastalıkla ilgili bir isimlendirme değildir (5).

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

LUGANO SINIFLAMASI (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) tutulu olması
<b>Evre II</b>	Diyafragmanın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulu 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 tutulu olması. Evre III-1 ve evre III-2 olarak ayrılabilir. Buna göre; evre III-1, splenik, çölyak veya portal nodların tutulumunu ve 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 ektranodal organ veya dokunun yaygın veya ilerlemiş hastalığı
	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
	E tanımı, komşuluk yolu ile görülen ektranodal yayılımı ifade eder. Yaygın ektranodal hastalık evre IV olarak tanımlanmıştır
	Bulky hastalık: BT'de nodal kitle çapının $\geq 10$ cm ya da herhangi bir torasik vertebra seviyesinde transtorasik çapın 1/3'ünden büyük olması

## 2.1.6. PROGNOZ

HL'da tedavinin amacı kür elde etmektir. Bunu yaparken, hastaları uzun dönem komplikasyonlardan olabildiğince korumak hedeflenmelidir. Optimum tedavi yoğunluğunun ve süresinin belirlenmesinde, hangi hastaların nüks açısından yüksek riskli olduğunun tespiti önem arz eder.

Prognostik faktörler, hastaların erken ya da ileri evre olma durumuna göre tanımlanmıştır (4).

Erken evre (evre I ve evre II) hastalar; farklı gruplar tarafından (EORTC, GHSG, NCCN) belirlenmiş kötü prognoz faktörlerinden en az birini bulundurup bulundurmamalarına göre, erken evre *favorable* ve erken evre *unfavorable* olmak üzere risk gruplarına ayrılır (Tablo 3). İleri evre hastalık (evre III ve evre IV) için ise IPS kullanılmaktadır (Tablo 4) (30). Daha önce yapılmış çalışmalarda IPS'in hem 5 yıllık progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalımda prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (31). Ancak; IPS dahil, güncel prognostik modeller, düşük etkinlik ve zayıf öngörü gücü ile riske uygun tedavi stratejileri belirlenmesini yeterince destekleyememektedir (15,32).

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 ortaya konulmuştur (14,33-35). Ayrıca yapılan çalışmalarda, tedavi sonundaki PET pozitifliğinin görüntüleme bulgularına bakılmaksızın hastalık tekrar riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36,37).

**Tablo 3.** Erken evre HL için farklı grupların kötü prognoz faktörleri.

Risk Faktörü	EORTC	GHSG	NCCN
<b>Yaş</b>	$\geq 50$		
<b>Eritrosit sedimantasyon hızı ve B semptomu</b>	>50 mm/h ve asemptomatik ya da >30 mm/h ve B semptomu var	>50 mm/h ve asemptomatik ya da >30 mm/h ve B semptomu var	$\geq 50$ mm/h veya B semptomu varlığı
<b>Mediastinal kitle</b>	MTR > 0,35	MMR > 0,33	MMR > 0,33
<b>Nodal alan sayısı</b>	$\geq 4$	$\geq 3$	$\geq 4$
<b>Ekstranodal lezyon</b>		varlığı	
<b>Bulky</b>			> 10 cm

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

GHSG: *German Hodgkin Study Group*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

MTR: Mediasten-Toraks oranı (maksimum mediasten genişliği/maksimum intratorasik genişlik)

MMR: Mass-Mediasten oranı (mediastinal kitlenin maksimum genişliği/maksimum intratorasik genişlik)

**Tablo 4.** Uluslararası Prognostik Skor (*International Prognostic Score-IPS*).

ULUSLARARASI PROGNOSTİK SKOR (IPS)
>45 yaş
Serum albümin <4 g/dl
Hemoglobin <10,5 g/dl
Erkek cinsiyet
Evre IV hastalık
Lökositoz (lökosit $\geq 15\ 000\text{mm}^3$ )
Lenfopeni (lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/ $\text{mm}^3$ )
Her bir özelliğin bulunması 1 puan olup, toplam skor 0-7 arası olacaktır

## 2.1.7. TEDAVİ

PET, başlangıç tedavinin belirlenmesinde anahtar rol oynamakta ve tedavi başarısının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. İnterim PET'in (sıklıkla 2 kür tedavi sonrası yapılmaktadır) sonucuna göre; pozitif olması halinde tedavinin yoğunlaştırılması ya da negatif olması halinde azaltılması düşünülebilir. Tedavi sonu PET'in pozitif olması ilave tedavi olarak PET pozitif alanlara yönelik IFRT'yi gündeme getirebilir. Tedavinin herhangi bir aşamasında, PET sonucunda artan değerlerle pozitiflik olması; progresif ya da kemoterapiye dirençli hastalığa işaret edebilir ve bu alanlardan biyopsi tekrarını gündeme getirebilir (4).

HL'da başlangıç tedavi; erken evre *favorable*, erken evre *unfavorable* ve ileri evre olmak üzere üç risk grubu için ayrı ayrı belirlenmiştir. Erken evre hastalar için tedavi genel olarak, kısa süreli kemoterapi ve ardından uygulanacak IFRT şeklindedir. İleri evre hastalarda ise uygulama, uzun süreli kemoterapi ve seçilmiş vakalarda ek olarak radyoterapi şeklindedir.

### 2.1.7.1. ERKEN EVRE FAVORABLE

Erken evre hastalarda uygulanan tedavi zaman içinde gelişmiştir. Başlangıçta geniş alan radyoterapi standart tedavi olarak düşünülmekte iken, tekrarlama oranlarının ve uzun dönem komplikasyonların fazla olması nedeniyle bu tedavi şekli terk edilmiştir (38). Kemoterapi ve ardından IFRT şeklinde uygulanacak kombine tedavi modaliteleri ile daha iyi hastalık kontrolü sağlandığı ve yalnız radyoterapiden üstün olduğu gösterilmiştir (39,40). Bu nedenle bu grup için sıklıkla uygulanan tedavi; sistemik kemoterapi ardından IFRT'dir.

Erken evre *favorable* risk grubundaki hastalarda çoğunlukla 2-4 kür kombinasyon kemoterapisi ve ardından 20-35 Gy dozlarında IFRT uygulanmaktadır. GHSG tarafından yürütülen klinik çalışma ile olumsuz risk faktörlerini bulundurmayan hastaların aslında daha az yoğun tedavilerden fayda gördüğü gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre; 2 kür ABVD ile 4 kür ABVD ve 20 Gy ile 30 Gy alan hastalar karşılaştırılmış ve tedavi yanıtı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından bu 4 grup arasında fark saptanmamıştır (41). Bu nedenle; erken evre *favorable* risk grubu için önerilen standart tedavi, 2 kür ABVD ve ardından 20 Gy dozunda IFRT'dir (41). Bununla birlikte; yalnızca kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda da genel prognozun iyi olduğu bilindiğinden, radyoterapi ile oluşacak geç dönem riskin hastalık kontrolü sağlanmasına bağlı elde edilecek kısa vadeli faydadan daha fazla olduğu düşünülen hastalarda (meme, tiroid kanserleri açısından yüksek riskli hastalar gibi) yalnızca kemoterapi seçeneği düşünülebilir (3).

Pozitif interim PET sonrası erken dönemde tedavi yoğunluğunun artırılması, prognozu iyileştirmektedir. Erken evre *favorable* ve erken evre *unfavorable* hastaların dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada; interim PET pozitif hastalarda 2 kür ABVD ardından tedaviye IFRT öncesinde 2 kür *escalated* BEACOPP ile devam edilmesi halinde nüks oranlarının azaldığı gösterilmiştir (42). Bu çalışma; iki risk grubundaki hastaların ayrı ayrı değerlendirilmesi noktasında yetersiz olsa da, pozitif interim PET sonrası tedavi yoğunluğunun artırılması tartışılabilir (3).

### 2.1.7.2. ERKEN EVRE UNFAVORABLE

Tutulu nodal alan sayısının fazla olması, ektranodal hastalık ya da *bulky* (yüksek kitleli) mediastinal kitle gibi risk faktörlerinden en az birine sahip erken evre *unfavorable* hastalar için de uygulanan tedavi yine; kombinasyon kemoterapisi ve ardından IFRT'dir. Çoğunlukla 4 kür kemoterapi (bazen daha yoğun rejimler olmak üzere) uygulanır (43,44). 4 kür ABVD ile 4 kür

BEACOPP ve 20-30 Gy dozunda IFRT alan hastaların karşılaştırıldığı klinik çalışmada; 4 kür ABVD ve ardından 30 Gy IFRT alan hastalar ile 4 kür BEACOPP ve 20-30 Gy IFRT alan hastalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (44). Erken evre *unfavorable* risk grubu için standart tedavi 4 kür ABVD ve ardından 30 Gy IFRT olarak önerilmektedir.

İnterim PET sonuçları, tedavinin yoğunlaştırılması ya da doz azaltımına gidilmesi noktasında yol gösterici olabilir. Mevcut veriler; negatif interim PET'e rağmen, kombine modalite yaklaşımının progresyonsuz sağkalım avantajı sağladığını göstermektedir (42,45).

### 2.1.7.3. İLERİ EVRE

Bu risk grubundaki hastalar için genellikle sadece kombinasyon kemoterapileri uygulanmaktadır. Başlangıçta; radyoterapi sonrası nüks eden hastalar için MOPP (nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon) rejimi geliştirilmiş ve çok etkili olduğu düşünülmüştür (46). Sonrasında ileri evre hastalıkta uygulanmak üzere ABVD rejimi geliştirilmiş ve MOPP ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda daha üstün olduğu gösterilmiştir (7,47). İstenmeyen etkilerin azaltılması düşüncesi ile geliştirilmiş olan Stanford V (StV) (nitrojen mustard, doksorubisin, vinblastin, vinkristin, bleomisin, etoposid, prednizon) rejimi ile ABVD'nin karşılaştırıldığı çalışmada 10 yıllık genel sağkalım oranları StV ve ABVD için sırası ile %78 ve %87, 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise %49 ve %75 olarak saptanmıştır (48). Sonrasında da ileri evre hastalar için, BEACOPP tedavi rejimi geliştirilmiştir (49). ≤ 60 yaş hastalar için, ileri evre hastalıkta önerilen tedavi; ABVD (6 kür) ya da *escalated* BEACOPP (4-6 kür) ve seçilmiş olgularda radyoterapi eklenmesi şeklindedir (3). Ayrıca seçilmiş olgularda (nöropatisi olmayan, IPS ≥ 4 ya da bleomisinin kontrendike olduğu) BV+AVD tercih edilebilir (50).

ABVD planında, interim PET sonucuna göre; negatif ise tedaviye bleomisinsiz devam edilmesi (2 kür ABVD+4 kür AVD), yüksek akciğer toksisite riski göz önüne alındığında düşünülebilir. Başlangıç tedavi olarak BEACOPP tercih edildi ise; negatif interim PET sonrası 2 kür daha verilerek tedavinin 4 küre tamamlanması önerilir (3). İnterim PET sonucu pozitif ise; 4 kür daha BEACOPP verilerek tedavinin 6 küre tamamlanması önerilir. Tedaviye ABVD ile başlandığı durumda ise; pozitif interim PET sonrası 4 kür BEACOPP ya da 4 kür ABVD seçeneklerinden biri tercih edilmelidir.

İleri evre hastalıkta pozitif interim PET sonrası tedavi yoğunlaştırmanın etkisini araştıracak bir randomize çalışma bulunmamaktadır. Ancak; randomize olmayan birkaç çalışmada, bu hastalarda daha yoğun tedavi rejimlerine geçilmesinin prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir (51-53).

Tedavi sonu PET pozitif ise,  $\geq 2,5$  cm rezidüel lenfoma için lokalize radyoterapi uygulanmalıdır (3).

Yapılan çalışmalarda, *escalated* BEACOPP ile daha iyi hastalık kontrolü sağlandığı gösterilmiştir ancak; sağkalıma katkısı kesin değildir. 9993 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde; ABVD ile karşılaştırıldığında, *escalated* BEACOPP ile genel sağkalımın 5 yılda %10 oranında iyileştiği gösterilmiştir (54). Ancak; tedavi ile ilişkili akut toksik etkiler göz önüne alındığında, uygun takip ve gerekli bakım desteği verilebilecek durumlarda,  $IPS \geq 4$  ve  $< 60$  yaş olan seçilmiş olgularda tercih edilmeli ve  $> 60$  yaş hastalarda, tedavi ilişkili mortalite oranı yüksek saptandığından, BEACOPP uygulanmamalıdır (3,50).

Bu zamana kadar araştırmalar hep tedavilerin yoğunlaştırılması üzerine sürmüştür olmakla birlikte; son zamanlarda, yeni ajanların standart tedaviye eklenmesi üzerine de çalışmalar yapılmaktadır. ABVD kombinasyonuna BV eklenen çalışmalarda, akciğer toksisite oranlarının arttığı gösterilmiştir. ABVD kombinasyonundan bleomisin çıkartılarak yerine BV eklendiğinde ise; ciddi akciğer toksisitesi olmaksızın yüksek yanıt oranları tespit edilmiştir (55). Özetle; ABVD kombinasyon rejimi, hali hazırda ileri evre HL için standart tedavidir. Gelecekte; BV ve belki başka immünolojik ajanların eklenmesiyle tedavi başarı oranlarının daha da artacağına dair umutlar sürmektedir.

#### **2.1.7.4. NÜKS HASTALIK**

HL'da tedaviye oldukça iyi yanıtlar alınabilmekle birlikte; %5-10 olgu, başlangıç kemoterapi ve/veya radyoterapiye dirençli olabilmekte, ek olarak %10-30 olguda tam remisyon sonrası nüks görülebilmektedir (4). Bu hastalarda çoğunlukla tercih edilen, otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulamasıdır. Bu uygulama ile hastaların %30-65'inde iyi sonuçlar alınabilmektedir (56,57).

Primer hastalık progresyonu, erken nüks (ilk seri tedavinin bitiminden  $< 12$  aylık sürede) ve nükste ektranodal hastalık tutulumu risk faktörlerinden birinin bulunması halinde; otolog



kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulamasını takiben BV ile pekiştirme tedavisi önerilir (58).

Otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi öncesi; tümör yükünün azaltılması ve kök hücre mobilizasyonu amacıyla, DHAP (deksametazon, yüksek doz Ara-C, sisplatin), IGEV (ifosfamid, gempitabin, vinorelbin), ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) kurtarma tedavilerinden biri uygulanır (3). Uygulanan protokolden bağımsız olarak; negatif PET elde edilmesi, kurtarma tedavisinin hedefi olmalıdır. Çünkü; otolog kök hücre transplantasyonu öncesi tam metabolik yanıtın, iyi klinik sonuç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (59).

Yüksek doz kemoterapi-otolog kök hücre transplantasyonu öncesi radyoterapinin rolü tanımlanmamıştır. Bununla birlikte; kurtarma tedavisi sonrası tek lenf nodu pozitifliği olması halinde uygulanması tartışılabilir (3).

BV ayrıca; otolog kök hücre transplantasyonunun başarısız olduğu hastalar için de bir seçenektir. Otolog kök hücre transplantasyonu sonrası nüks eden 102 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, %75 oranında yanıt alındığı gösterilmiştir. Çalışmadan yayımlanan son bir takip analizine göre; 5 yıllık sağkalım oranı %41 olarak bildirilmiştir. Ancak; hastaların çoğunun BV'e ek tedavi gördüğü belirtilmelidir. Ek tedavi almadan 5 yıldan uzun remisyona sağlanan hastaların oranı ise %9'dur (60,61).

Başka tedavi seçeneği olmayan çoklu nükslerde, gempitabin bazlı kemoterapi rejimleri ve/veya bölgesel radyoterapi, kabul edilebilir remisyona oranları ile bir seçenek olabilir (3).

PD-1 (programlanmış ölüm reseptörü 1)'ni hedef alan antikolar; çoklu nüksleri olan hastalar için yeni bir tedavi seçeneğidir. Anti PD-1 moleküllerinin değerlendirildiği erken faz çalışmalarda; otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ve BV tedavileri sonrası nüks eden hastalarda, yüksek yanıt oranları ve kalıcı remisyona gösterilmiştir (61,62). Bu sonuçlara dayanılarak; nivolumab ve pembrolizumab bu tür hastaların tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış (FDA ve EMA tarafından) ilaçlardır.

Allojeneik kök hücre transplantasyonu, uygun olgular için seçilebilecek bir tedavi modalitesidir. Bu tedavi özellikle risk-fayda oranının dikkatlice değerlendirilmesinden sonra, genel durumu iyi, genç ve kemosensitif olan hastalarda düşünülmeli ve tartışılmalıdır (3).

Genel olarak; çoklu nüksleri olan hastalar, mümkün olduğunda yeni tedavi ajanlarının değerlendirildiği klinik çalışmalara dahil edilmelidir.

## **2.2. HODGKIN LENFOMA'DA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

HL'da; evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve nükslerin saptanmasında, adjuvan radyoterapi planlamasında, görüntüleme yöntemlerinden faydalanılır.

### **2.2.1. KONVANSİYONEL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de lenfadenopati değerlendirmesi, lenf nodu büyüklüğüne dayanmaktadır. Boyut kriterleri anatomik bölgeye göre değişmekle birlikte, pratik olarak; göğüs ve karın bölgesinde kısa eksen için 10 mm üst sınır kabul edilir. BT ile; büyümüş lenf nodlarında, reaktif ya da malignite infiltrasyonu ayrımı yapılamazken, küçük normal boyutlu lenf nodlarındaki mikrometastazlar da tanınmaz. MRG'da da aynı boyut kriterleri kullanılır ve değerlendirmede benzer sorunlar mevcuttur (15).

Ultrasound, periferik lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve perkütan biyopsilerin yönlendirilmesinde kullanılır ve faydalıdır. Erişkinde torasik lenf nodlarının ve retroperitoneal alanın değerlendirilmesinde kullanılamaz. Ultrasound ile sadece boyuttan ziyade morfolojik özelliklere göre değerlendirme yapıldığından, hangi lenf nodunun malign olabileceğini tanımlamada BT'den daha yol gösterici olabilir. Doppler sinyalinin dahil edilmesi ile değerlendirmenin doğruluğu da artar (15).

### **2.2.2. FDG-PET**

1926'da Otto Warburg; kanser hücrelerinin hipoksiye cevap olarak, glukozu farklı yollar üzerinden metabolize ettiğini keşfetmiştir. Buna göre; anaerobik glikoliz döngüsü, enerji verimsizdir. Bu nedenle kanser hücrelerinde artmış glukoz ihtiyacı mevcuttur ve hücrelerde bunun karşılanması için glukoz taşıyıcı membran proteinlerinin (GLUT 1-5) artırılması gibi bazı mekanizmalar tetiklenir. Ayrıca; kanser hücrelerinde, glukoz metabolizmasının ilk reaksiyonunu katalizleyen enzim olan heksokinaz aktivitesi de artmıştır. Glikolizin ilk ürünü olan glukoz-6-fosfat, aerobik glikolize girememesinden dolayı kanser hücrelerinde hapsedilir. PET'te flor radyoizotopu (18-FDG) ile etiketli bir glukoz analogu kullanılmaktadır ve böylece 18-FDG-6-fosfat tümör hücrelerinde birikir. Florodeoksiglukozun malignite için spesifik bir belirteç olmadığını vurgulamak önemlidir, çünkü glukoz kullanan ve

malign olmayan beyin, kahverengi yağ dokusu, böbrek, kalp gibi dokularda ve inflamatuvar hücrelerde de birikecektir. Bununla birlikte; bu birikim neoplastik hücrelere göre daha az yoğundur ve fizyolojik süreçte kullanılan glukozun hücreden uzaklaştırması ile zaman içinde azalır. İnflamatuvar hücrelerdeki artmış glukoz alımı HL'da avantaj haline gelir. Çünkü kanserli dokuda RSH tüm hücrelerin %1'i kadardır ve non-neoplastik mononükleer hücrelerce çevrilidir. Tedavi ile birlikte malign hücrelerdeki hızlı metabolik aktivite düşüşü erken yanıt değerlendirmede PET kullanımının temelini oluşturur. PET ve BT görüntülerinin füzyonu lokalizasyonun daha doğru olarak belirlenmesine imkan verir (27). Ayrıca; PET ve MRG kombinasyonu ile de, daha düşük radyasyon oranları ile yüksek kaliteli görüntüleme imkanı sağlanmaktadır (63).

### **2.2.2.1. EVRELEMEDE FDG-PET**

HL'da doğru evreleme önemlidir; çünkü hastalığın yaygınlığı prognostik faktördür ve tedavi seçimini etkiler.

Bazal PET, hem kemosenitivitenin hem de tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi açısından sonradan yapılacak testlerin değerlendirilmesini kolaylaştırır.

Lenfoma evrelemesinde 1971'den bu yana, BT'nin kullanıma girmesiyle 1988'de Costwolds'ta yapılan bir konferansta modifiye edilmiş olan Ann Arbor sınıflaması kullanılmaktadır. Erken dönemde meydana gelmiş bu gelişmeler çok önemli olmakla birlikte bugün bilmekteyiz ki; bu yöntemler organ fonksiyonlarını değerlendirmede yetersizdir (27). Birçok çalışmada PET'in HL başlangıç evrelemesinde BT'ye göre daha doğru sonuç verdiği ve daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (64-67). FDG PET/BT ile hastaların %25-30'unda konvansiyonel kontrastlı BT'ye göre daha fazla sayıda lezyon tespit edilmektedir (68-70). Isasi ve arkadaşları tarafından yayımlanmış bir meta-analizde, FDG-PET'in medyan duyarlılık ve özgüllüğü HL'da sırasıyla, %93 ve %88 olarak bildirilmiştir (71).

Hutchings ve arkadaşlarının HL hastaları üzerinde yaptığı çalışmada FDG PET ve FDG PET/BT ile konvansiyonel kontrastlı BT karşılaştırılmış ve ektranodal tutulum için duyarlılık sırasıyla, %86, %73 ve %37 olarak, nodal tutulum için ise %92, %92 ve %83 olarak saptanmıştır (69).

Yalnızca HL hastalarının dahil edildiği bir çalışmada; PET veya PET/BT kullanımının, hastaların %9-41'inde daha yukarı ve %0-12'sinde daha aşağı evrelemeye neden olduğu ve bu durumun olguların %3-25'inde tedavi değişikliğine yol açtığı gösterilmiştir (64-67). Evrenin kötüleşmesi esas olarak ekstranodal (kemik iliği, dalak, karaciğer, akciğer) tutulumun PET ile daha iyi tespitine ve daha az olarak da BT'de normal boyutlarda görülen lenf nodlarında tutulum tespit edilmiş olmasına bağlıdır.

Kemik iliği tutulumu nadir bir durumdur ve biyopsi ile değerlendirildiğinde vakaların %5-14'ünü etkilediği görülmüştür. Bu oran, ek olumsuz prognostik faktörleri olmayan erken evre hastalıkta %1'in de altına düşer (27). PET/BT ile birlikte; kemik iliği tutulumu tanısında, yalnız biyopsiye göre 2 kat artış ile bir iyileşme sağlanmıştır. Kemik veya kemik iliğinde multifokal FDG tutulumunun varlığı, biyopsi ile doğrulanmasa bile HL'da kemik iliği tutulumunu gösterir. Bazı hastalarda ise, aksiyel iskelette ya da uzun kemiklerde diffüz FDG tutulumu görülür. Bu durumun açıklaması henüz net olmasa da, sitokinlerle ve/veya anemi ile indüklenen reaktif kemik iliği hiperplazisinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir ve biyopsi ile doğrulanması gerekir (67). PET'in kemik iliği tutulumundaki duyarlılığı çok yüksektir (%97) ve PET negatif hastalarda, pozitif biyopsi oranı sadece %1'dir. Bu veriler ışığında yeni öneriler, PET'te iskelet sisteminde multifokal FDG tutulumu olan hastalarda, artık evreleme için kemik iliği biyopsisine ihtiyaç duyulmaması gerektiği şeklindedir (72,73).

#### **2.2.2.2. İNTERİM FDG-PET**

HL, tüm lenfomalar arasında tedaviye en duyarlı olandır. RSH ile birlikte PET'te tutulumu artırıcı rol oynayan mikro-çevre hücrelerinin metabolik aktivitelerinin azalması, tipik olarak tümör boyutundaki küçülmeden daha önce gerçekleşir. Bu fenomen metabolik remisyon olarak adlandırılır ve kemosensitivite değerlendirmesinde PET'in erken kullanımının temelini oluşturur (27).

İnterim PET'in rutin klinik uygulamaya girebilmesi için, yorumlamada bir standardizasyon ihtiyacı doğmuştur. 2009 yılında, Deauville'de yapılan konferansta; tümör lezyonlarındaki FDG tutulumunun, mediastinal kan havuzu ve karaciğer gibi referans yapılarla karşılaştırılmasına dayanan 5 puanlık bir ölçek tanıtılmıştır (Tablo 5) (16). Geriye dönük çalışmalarda, HL hastalarında erken PET değerlendirmesinde 5 puanlık ölçeğin yararlı olduğu doğrulanmıştır (74-76).

PET'in prognostik değerine dair çoğu veri, ABVD tedavisi alan ileri evre HL hastalarının erken çalışmalarına aittir. Hutchings ve arkadaşları (2005) tarafından; 2-3 kr ABVD sonrası PET'in pozitif olduğu hastalarda, negatif olanlara göre, 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu (sırası ile %46 ve %97) bildirilmiştir (77). Gallamini ve arkadaşlarının çalışmasında bu fark daha da büyük olarak (sırası ile %13 ve %95) bildirilmiş ve ek olarak bu çalışmada interim PET'in prediktif değerinin, ileri evre hastalarda yaygın olarak kullanılmakta olan IPS'e göre de üstün olduğu gösterilmiştir (33). 2009 yılında 360 ileri evre HL hastasının dahil edildiği meta-analizde; 2-3 kr ABVD sonrasında yapılan interim PET'in duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile, %81 ve %97 olarak bildirilmiştir (78).

Risk faktörlerini taşımayan erken evre hastalarda, interim PET'in pozitif prediktif değerinin ve buna bağlı olarak da duyarlılığın daha düşük olduğu bildirilmiştir. Her evreden HL hastalarının dahil edildiği bir meta-analizde, yüksek negatif prediktif değer ile birlikte orta düzeyde duyarlılık (%67-71) bildirilmiştir (79).

**Tablo 5.** Deauville Skorlama Sistemi.

DEAUVILLE SKORLAMA SİSTEMİ	
1	Tutulum yok
2	Tutulum $\leq$ mediasten
3	Tutulum $>$ mediasten ama $\leq$ karaciğer
4	Tutulum $>$ karaciğer (orta derecede artmış)
5	Tutulum $>$ karaciğer (belirgin olarak artmış) ve/veya yeni gelişen lezyonlar mevcut

### 2.2.2.3. TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE FDG-PET

Tedavi bitiminde yapılan PET'in değeri ve BT'ye göre avantajları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (27). 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 revize edilmiştir (80). 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 PR (parsiyel remisyon, kısmi yanıt)'ın prognostik değeri artmıştır (5,27). Özetle; PET/BT, fonksiyonel özellikleri ve fibrotik doku ile rezidüel hastalığı ayırt edebilme kabiliyeti ile diğer görüntüleme yöntemlerinden daha üstündür (27).

PET'in avantajı hem ABVD hem de BEACOPP tedavilerinde gösterilmiştir. Zijlstra tarafından yayımlanan bir meta-analizde; HL'da rezidüel hastalık değerlendirmesinde, PET'in duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %84 ve %90 olarak bildirilmiştir (81).

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 (82).

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 (83,84). 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 (27).

Birkaç çalışmada ayrıca; PET'in, olog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi öncesinde kurtarma tedavisinin etkinliğini göstermede önemli olabileceği gösterilmiştir (85,86).

Değerlendirme; 5 puandan oluşan Deauville skorumuna göre yapılmaktadır. Skorum 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 (5). 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 (75). 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 (5).

#### **2.2.2.4. TAKİPTE FDG-PET**

PET taramalarında yanlış pozitiflik oranı %20’den fazladır. Bu da gereksiz araştırmalara, radyasyon maruziyetine, biyopsilere, harcamalara ve hasta kaygısına yol açmaktadır. Bu nedenle izlemde rutin tarama önerilmemektedir (87). Önerilen; PET’in yalnızca, nüks için klinik şüphe varlığında yapılmasıdır (27).

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. HASTALAR

19.04.2019 tarihli 83088843-302.14.06-62043 sayılı yazı ile çalışmaya 09.05.19 tarihli Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından uygunluk verilmesinin ardından veriler geriye dönük olarak toplanmaya başlandı. 2013-2018 yılları arasında KHL tanısı ile, takip ve tedavileri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda sürdürülmüş olan hastalar tarandı. Tedavi öncesi evreleme (PET0), 2-4 kür kemoterapi sonrası interim (PET1) ve tedavi sonu (PET2) yanıt değerlendirilmesi amacıyla PET görüntülemeleri yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların, hematoloji bilim dalı arşivinde kayıt altında tutulan dosyaları incelenerek; yaş ve cinsiyet gibi demografik verilerine, tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, albümin gibi laboratuvar değerlerine, histolojik alt tip, ektranodal hastalık, *bulky* hastalık, B semptomu, radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı ve uygulanan kemoterapi rejimi gibi klinik veriler ile PET görüntüleme sonuçlarına ulaşıldı. Hasta bilgilerine ulaşılmasında dosyalara ek olarak, İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı (İSHOP)'ndan faydalanıldı. Çalışmaya; ilk başvurudaki yaşlar dikkate alınarak, 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Tüm hastalar; tedavi öncesi PET bulguları ışığında Lugana Sınıflaması'na göre evrelendirildi. Evre I ve II olan hastalar erken evre, evre III ve IV olan hastalar ileri evre olarak belirlendi. Erken evre hastalar; EORTC kriterlerine göre, erken evre *favorable* ve erken evre *unfavorable* risk gruplarına ayrıldı. İleri evre hastalar için IPS hesaplandı. IPS 0-2 düşük risk ve IPS 3-7 yüksek risk olarak belirlendi. *Bulky* hastalık olarak, çapı 10 cm'i bulan ya da herhangi bir torasik vertebra seviyesinde transtorasik çapın 1/3'ünü aşan nodal kitleler kabul edildi. Bazal PET'te kemik iliği tutulumu olup olmadığı her hasta için ayrıca kaydedildi.

Klinik sonlanım değerlendirmesinde hastalar; tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık, tedavi başarısızlığı ve ölüm gruplarına ayrıldı. Hedef lezyonun tamamen ortadan kaybolması ve FDG tutulumunun normalleşmesi, tam yanıt (Deauville 1-3); hedef lezyonun çapında  $\geq$  %30 azalma olması, kısmi yanıt (Deauville 4-5) ve hedef lezyonun çapında  $<$  %10 azalma ya da  $<$  %20 artış olması ve beraberinde yeni gelişen lezyon bulunmaması, stabil hastalık olarak belirlendi. Primer dirençli hastalık, progresyon ve nüks; tedavi başarısızlığı olarak belirlendi. Hiç yanıt alınamamış olan hastalar, primer dirençli; birinci seri tedavi sonrası ilk 6 ay içerisinde gerçekleşen hastalık kötüleşmesi, progresyon ve remisyondan  $\geq$  6 ay sonra hastalığın yeniden ortaya çıkması nüks olarak kabul edildi.



Bazal, interim ve tedavi sonu PET görüntülemelerinden bir veya daha fazlasının bulunmadığı hastalar; interim PET değerlendirmeleri Deauville skorlama sistemi üzerinden yapılmamış olanlar, takip süresi yetersiz olan ya da verilerinde eksiklik bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.2. FDG-PET GÖRÜNTÜLEME

Tedavi öncesi evreleme (PET0), 2-4 kür kemoterapi sonrası interim (PET1) ve tedavi sonu (PET2) yanıt değerlendirilmesi amacıyla yapılmış olan PET görüntüleme sonuçlarına, dosyalar ve İSHOP aracılığı ile ulaşıldı. Raporda Deauville skoru belirtilmemiş olanlar ayrılarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda tekrar değerlendirilmesi sağlandı. İnterim ve tedavi sonu PET sonuçları, 5 ölçekli Deauville skorlaması üzerinden sınıflandırıldı. Deauville 1, 2 ve 3 negatif (tedaviye yanıtı), 4 ve 5 ise pozitif (kısmi yanıt ya da tedavi başarısızlığı) olarak belirlendi.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İnterim PET'in prognostik değerinin araştırıldığı bu çalışmada; progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım, çalışmanın sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. Progresyonsuz sağkalım; tanıdan sonra progresyon/nüks için ilk kanıt ya da hastalığa bağlı ölüme kadar ve genel sağkalım da; tanıdan sonra herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Progresyonsuz sağkalım için, son görülme anında hayatta olan ve progresyon ya da nükse dair kanıt taşımayan hastalarda ve genel sağkalım için de, son görülme anında hayatta olan hastalarda veriler sansürlenmiştir. Çalışmada verilerin analizinde SPSS 23. (IBM) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, ortalama, ortanca, dağılım aralığı, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden yararlanılmıştır. Sağkalım analizi için *Kaplan-Meier* yöntemi kullanılmış ve gruplar arasındaki farklılıklar *log rank* testi kullanılarak analiz edilmiştir. İlgili prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisi ve bu değişkenlerin bağımsızlığı, *cox regresyon* analizi ile değerlendirilmiştir. İnterim PET sonuçlarının progresyonsuz sağkalımı öngörme açısından tanısal kapasitelerinin belirlenmesinde ise ROC grafiklerinden yararlanılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak *p* değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. HASTALAR

Bu çalışmaya; 2013-2018 yılları arasında, histopatolojik olarak KHL tanısı almış, takip ve tedavileri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda sürdürülmüş olan 69 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Hastaların; 35'i (%50,7) kadın ve 34'ü (%49,3) erkek olup, ortanca yaş 35 (18-81 yaş)'ti. Nodüler sklerozan alt tip 34 hastada (%49,3) saptanmış olup, geri kalan hastaların 21'inde (%30,4) mikst sellüler, 6'sında (%8,7) lenfositten zengin, 3'ünde (%4,4) lenfositten fakir alt tipler saptanmış ve 5'inde (%7,2) ise alt tiplendirme yapılamamıştı. Hastaların 39'unda (%56,5) B semptomları mevcut olup, 8'inde (%11,6) *bulky* hastalık, 17'sinde (%24,6) dalak tutulumu ve 10'unda (%14,5) da ektranodal hastalık mevcuttu. Ektranodal hastalık yerleri sıklık sırasına göre; akciğer (parankim ve plevra) (%46,7), kemik iliği (%20), karaciğer (%20) ve cilt/cilt altı yumuşak doku (%13,4) şeklinde idi. *Bulky* hastalık için başlıca yerleşim yeri, mediastinaldi.

Hastaların; 38'i (%55,1) erken evre ve 31'i (%44,9) ileri evre idi. Erken evre hastaların 26'sı (%68,4) EORTC kriterlerine göre kötü prognoz faktörlerinden taşıyordu. İleri evre hastaların ise 20'si (%64,5) yüksek risk (IPS 3-7) grubunda idi.

**Tablo 6.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri. SS, standart sapma; Ns, nodüler sklerozan; Ms, mikst sellüler; Lz, lenfositten zengin; Lf, lenfositten fakir.

Özellikler	Tüm hastalar		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
	%	n	Erken evre		İleri evre	
			%	n	%	n
<b>Yaş, yıl</b>						
Ortalama±SS		40±18		40±18		41±19
Ortanca		35		33,5		39
Aralık		18-81		18-80		18-81
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	50,7	35	55,3	21	45,2	14
Erkek	49,3	34	44,7	17	54,8	17
<b>Takip süresi, ay</b>						
Ortalama		29±15		30±15		29±15
Ortanca		26		28		26
Aralık		6-68		6-58		10-68
<b>İlk seri tedaviye yanıt</b>						
Remisyon	82,6	57	81,6	31	83,9	26
Kısmi yanıt	4,4	3	5,2	2	3,2	1
Stabil hastalık	0	0	0	0	0	0
Progresyon	13	9	13,2	5	12,9	4
<b>Histolojik tip</b>						
Ns	49,3	34	57,9	22	38,7	12
Ms	30,4	21	26,3	10	35,5	11
Lz	8,7	6	13,2	5	3,2	1
Lf	4,4	3	0	0	9,7	3
KHL (alt tiplendirme yapılamamış)	7,2	5	2,6	1	12,9	4
<b>B semptomu</b>	56,5	39	42,1	16	74,2	23
<b>Ekstranodal hastalık</b>	14,5	10	7,9	3	22,6	7
<b>Dalak tutulumu</b>	24,6	17	0	0	54,8	17
<b>Bulky hastalık</b>	11,6	8	10,5	4	12,9	4
<b>PET1</b>						
Pozitif	20,3	14	21,1	8	19,4	6
Negatif	79,7	55	78,9	30	80,6	25
<b>Risk grubu</b>						
Favorable	18,8	13	34,2	13		-
Unfavorable	36,2	25	65,8	25		-
<b>IPS</b>						
0-2	15,9	11		-	35,5	11
3-7	29	20		-	64,5	20
<b>İlk seri tedavi</b>						
ABVD	88,4	61	84,2	32	93,5	29
BV-AVD	1,45	1	2,6	1	0	0
AVD	1,45	1	2,6	1	0	0
ABVD dışı	8,7	6	10,6	4	6,5	2
<b>Radyoterapi</b>	15,9	11	21,1	8	9,7	3

## 4.2. TEDAVİ

Hastaların 61'inde (%88,4) başlangıç tedavi ABVD olup, 2 hastada CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon), 2 hastada COPP (vinkristin, prokarbazin, prednizon), 1 hastada BV-AVD, 1 hastada AVD, 1 hastada GVP (gemsitabin, vinorelbin, prednizon) ve 1 hastada da bendamustin tedavileri uygulanmıştı.

Uygulama, 47 hastada 6 kür kombinasyon kemoterapisi (ABVD, COPP, GVP) şeklinde olmuştu. Bu hastalardan, 24'ü erken evre (16'sı *unfavorable*) ve 23'ü de ileri evre (14'ü yüksek riskli) idi. Hastaların 5'inde 8 kür kombinasyon kemoterapisi (ABVD, CHOP) uygulanmıştı ve bu hastaların tamamı ileri evre (3'ü yüksek riskli) idi. Olguların 5'inde 4 kürük kemoterapi (ABVD, BV-AVD, CHOP, bendamustin) uygulanmıştı ve 4'ü erken evre (1'i *unfavorable*), 1'i de ileri evre (yüksek riskli) idi. Bir hastada 5 kür kombinasyon kemoterapisi uygulanmış olup bu hasta, erken evre *unfavorable* (*bulky* hastalık mevcut) idi.

Hastaların 7'sinde 4 kür kombinasyon kemoterapisi ve ardından radyoterapi uygulanmıştı ve bu hastaların tamamı erken evre *unfavorable* idi. Bir hastada 2 kür kombinasyon kemoterapisi ve ardından radyoterapi uygulanmıştı ve bu hasta erken evre *favorable* idi. Olguların 3'ünde 6 kür kombinasyon kemoterapisi ve ardından radyoterapi uygulanmış olup bunların da 2'si ileri evre (yüksek riskli ve *bulky* hastalık mevcut), 1'i ise erken evre *unfavorable* (*bulky* hastalık mevcut) idi.

Toplamda, 8 erken evre ve 3 ileri evre hastada kombine (kombinasyon kemoterapisi ve radyoterapi) tedavi uygulanmıştı. Radyoterapi uygulaması çoğunlukla IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*) ile IFRT (*involved field radiotherapy*) tekniğinde, 30 Gy 15 fraksiyon ile 3 fraksiyonda ilave 6 Gy şeklinde idi.

Kemoterapi uygulamaları; kan sayımına bağlı ertelemeler dışında, çoğunlukla protokollere uygun olarak standart doz ve sürelerde yapılmıştı. Yalnızca 10 hastada, bleomisin ile ilişkili akciğer toksisitesi nedeni ile 4 ila 5. kürden sonra tedaviye bleomisinsiz olarak devam edilmiş ve 1 hastada da şiddetli gastroözofageal reflü nedeni ile 4. kürden itibaren doz azaltılmıştı (bleomisin, vinblastin, dakarbazin dozları).

Hastalarda çoğunlukla, interim PET sonucuna göre tedavi değişikliğine gidilmemişti. Yalnızca 1 hastada 4 kür ABVD sonunda yapılan interim PET'te progresyon saptanmış, üzerine 1 kür daha tedavi verilmiş ve progresyon için klinik şüphenin de mevcut olması üzerine; hastaya, R-ICE (rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid) kurtarma tedavisi ardından

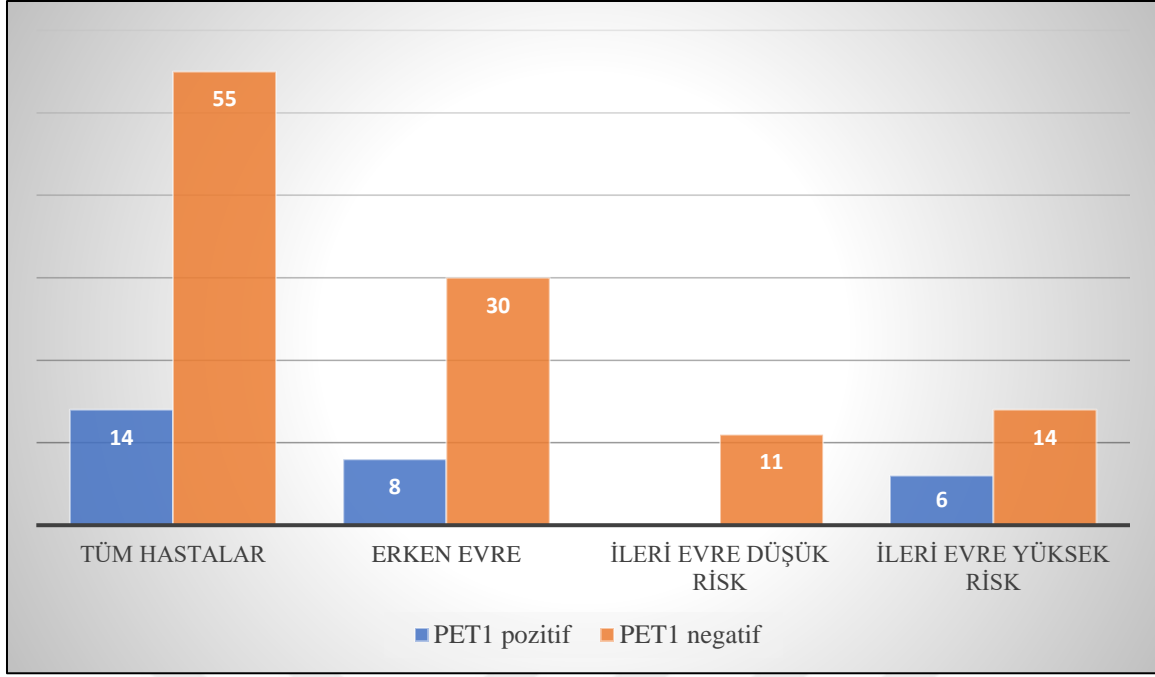
allojeneik kök hücre transplantasyonu uygulanmıştı. İlk seri tedavide bendamustin almış olan hastada da, 4 kür sonunda yapılan interim PET’te progresyon saptanmış ve klinik progresyon şüphesi de olduğundan tedaviye BV ile devam edilmişti.

İlk seri tedavi ile yeterli yanıt alınamamış olan (primer dirençli) 7 hastada da sonrasında alternatif tedavilere geçilmişti. Bu aşamada tercih edilen tedaviler; 4 hastada ICE kurtarma tedavisi ardından otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi şeklinde olmuştu. Geriye kalan dirençli hastalardan 1’inde, ICE ardından otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi planlanmış ancak rezidüel hastalık nedeni ile GDP (gemsitabin, deksametazon, sisleptin), bendamustin+BV, nivolumab, radyoterapi ve sonrasında allojeneik kök hücre transplantasyonu, 1’inde ICE ile periferik kök hücre mobilizasyonu sonrası bendamustin+BV ve ardından otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ve 1 hastada da ICE ile periferik kök hücre mobilizasyonu sonrası bendamustin+BV, gemox (gemsitabin, oksaliptin) ve ardından otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanmıştı.

### **4.3. FDG-PET GÖRÜNTÜLEME**

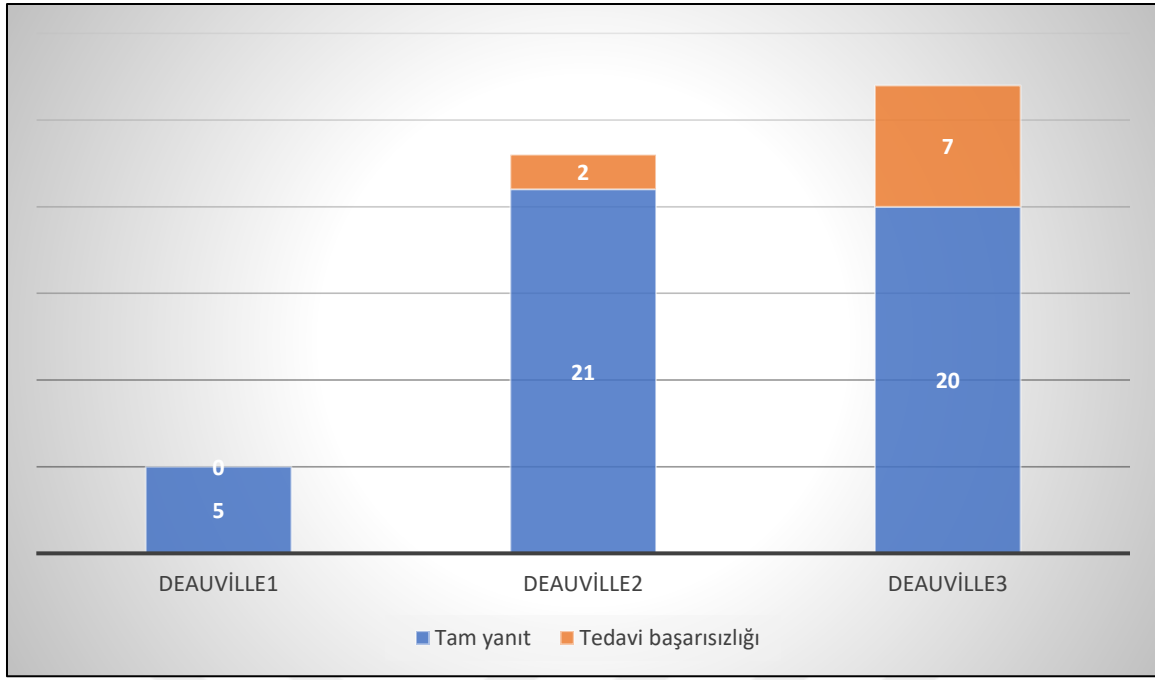
Hastaların tamamında bazal PET’te artmış FDG tutulumu mevcuttu. Bazal PET görüntülemelerinden 4’ü, interim PET’lerden 15’i ve tedavi sonu PET’lerden 14’ü PET/MR ve geri kalanlar PET/BT şeklinde idi. İnterim PET’lerin 51’i 2.kür tedavi sonrası yapılmış olup; 6’sı 3.kür, 9’u 4.kür ve 3’ü de 6.kür sonrası yapılmıştı. Kemoterapi ile interim PET arası ortalama süre 15 gündü (4-60 gün). Tedavi sonu PET değerlendirmeleri, tedavi bitiminden 4-8 hafta sonra yapılmıştı.

İnterim PET’lerin 55’i (%79,7) negatif ve 14’ü (%20,3) pozitif olarak saptanmıştı (Şekil 1). İnterim PET’i negatif olan hastaların 1’inde tedavi sonunda kısmi yanıt elde edilmiş olup 3 hasta da progresyon (primer dirençli) saptanmıştı. Geri kalan 51 hastada (%92,7) tam yanıt elde edilmişti. Takipte (ortalama takip süresi 26 ay; 10-58 ay); 51 hastanın 5’inde yanıt kaybı gelişmişti. Bunlardan 4’ü nüks ve 1’i de progresyon (bu hasta 18. ayda ölmüştü) olarak kabul edilmişti. İnterim PET’i pozitif olan hastaların 2’sinde kısmi yanıt (1’i 43. ayda ölmüştü) elde edilmiş olup 6 hastada da progresyon (6 hasta da primer dirençli olup, 1’i 23. ayda ölmüştü) saptanmıştı. Geri kalan 6 hastada (%42,9) tam yanıt elde edilmişti.



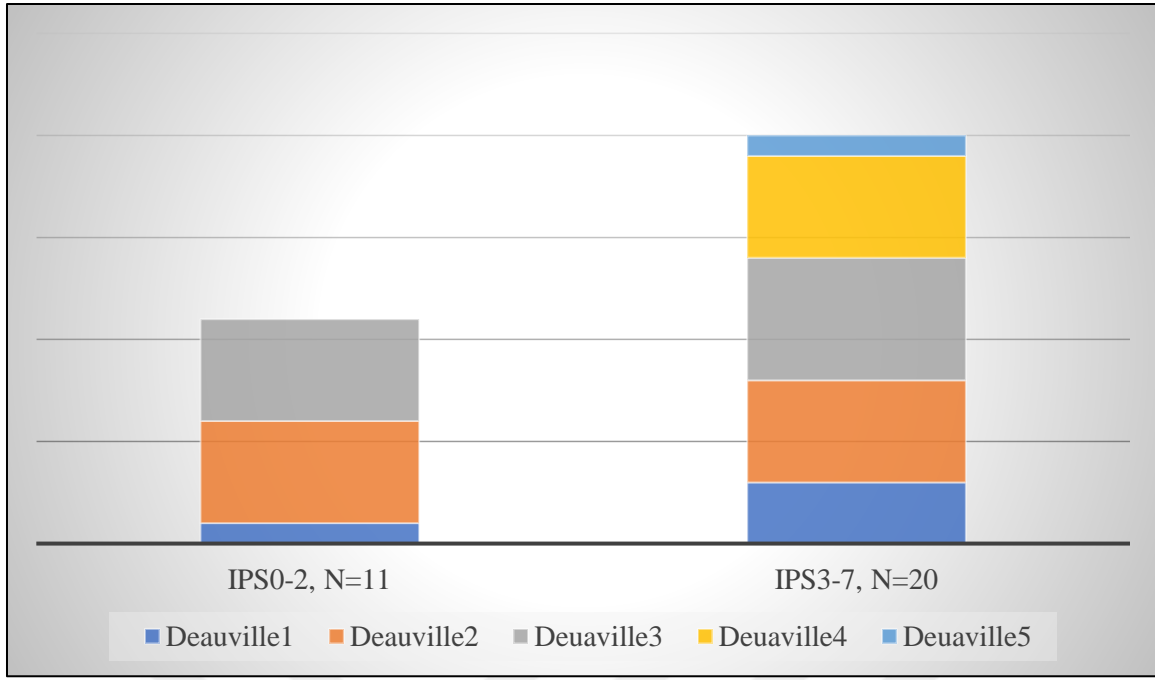
**Şekil 1.** Farklı grupların interim PET (PET1) sonuçları.

İnterim PET'i negatif olan 55 hastadan 5'inde Deauville 1 (5'inde de tam yanıt mevcuttu), 23'ünde Deauville 2 (21'inde tam yanıt elde edilmiş olup, geri kalan 2 hastada da nüks görülmüştü) ve 27'sinde Deauville 3 (20'sinde tam yanıt, 1'inde kısmi yanıt, 2'sinde nüks saptanmış, 3'ü primer dirençli olarak kabul edilmiş ve 1 hasta da progresyon olarak kabul edilip tanıdan 18 ay sonra ölmüştü) saptanmıştı (Şekil 2).

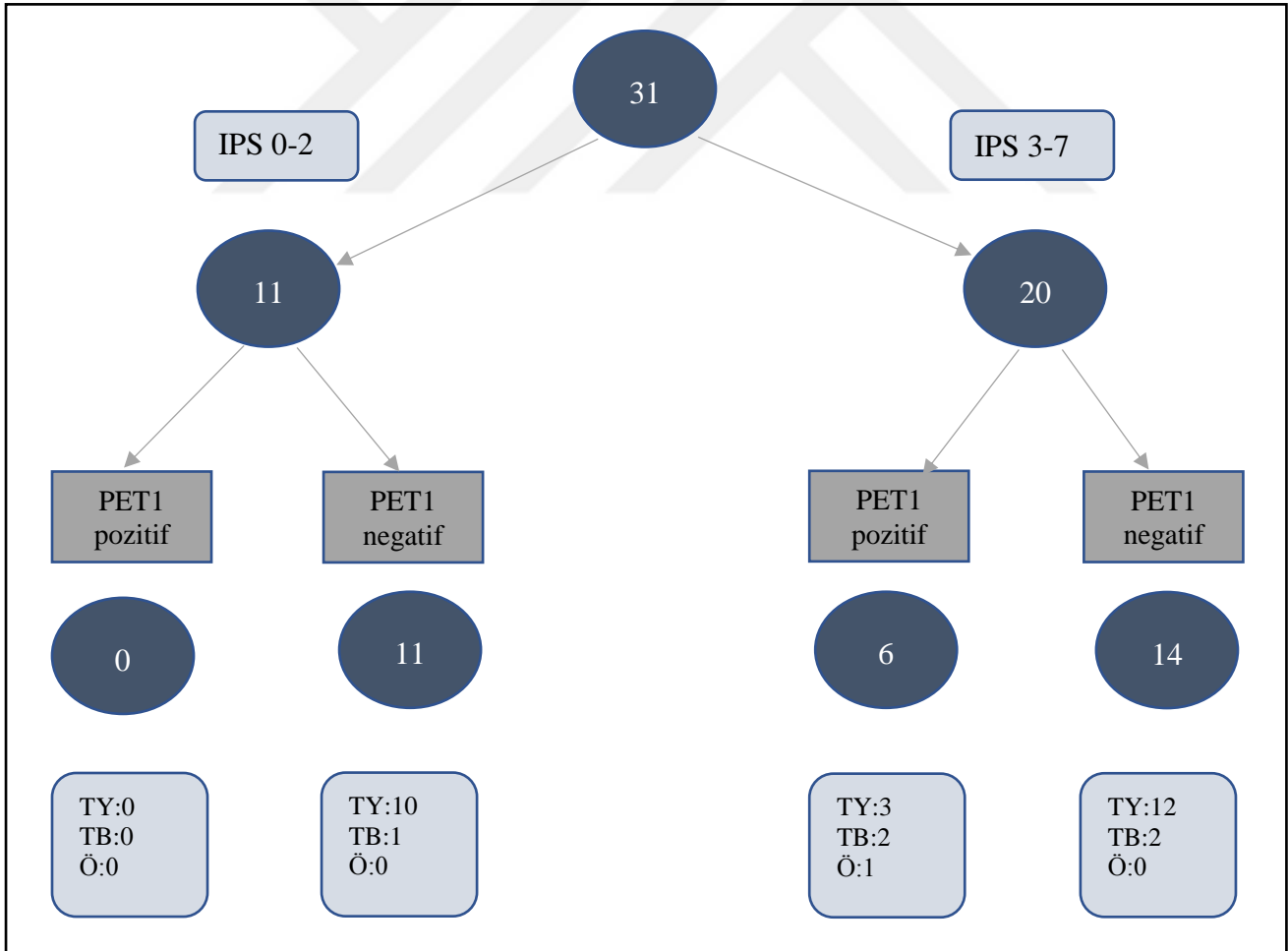


**Şekil 2.** İnterim PET’i negatif olan hastaların (n=55) Deauville skorlarına göre klinik sonuçları.

İleri evre 31 hastadan; 11’i düşük riskli (IPS 0-2) ve 20’si yüksek riskli (IPS 3-7) idi. IPS’e göre interim PET Deuaville skorları Şekil 3’te belirtilmiştir. IPS’e göre düşük riskli olan 11 hastanın tamamında (%100) ve yüksek riskli 20 hastanın da 14’ünde (%70) interim PET negatif saptanmıştı. İleri evre hastalarda interim PET’in negatif olduğu 25 hastadan 22’sinde (%88) tam yanıt saptanmış olup, 3 hastada ise tedavi başarısızlığı görülmüştü. İnterim PET’i pozitif 6 hastadan; 3’ünde (%50) tam yanıt saptanmış olup, 3’ünde tedavi başarısızlığı görülmüş ve bunlardan 1’i de ölmüştü (Şekil 4).



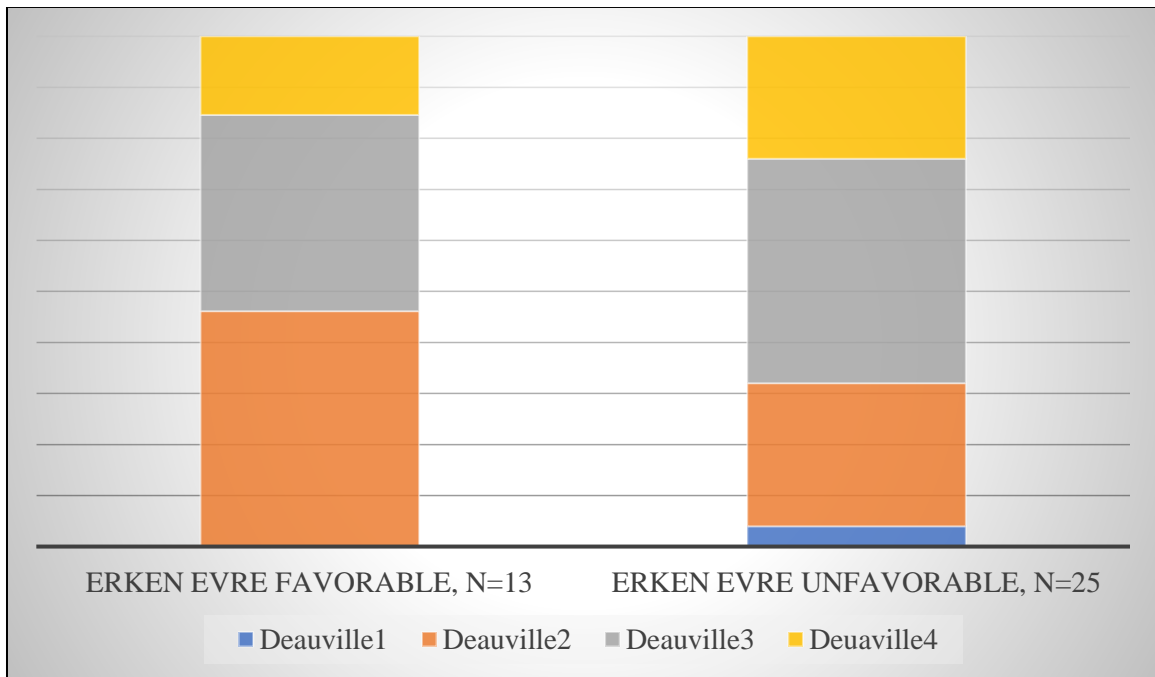
Şekil 3. İleri evre hastaların (n=31) IPS'e göre interim PET Deauville skorları.



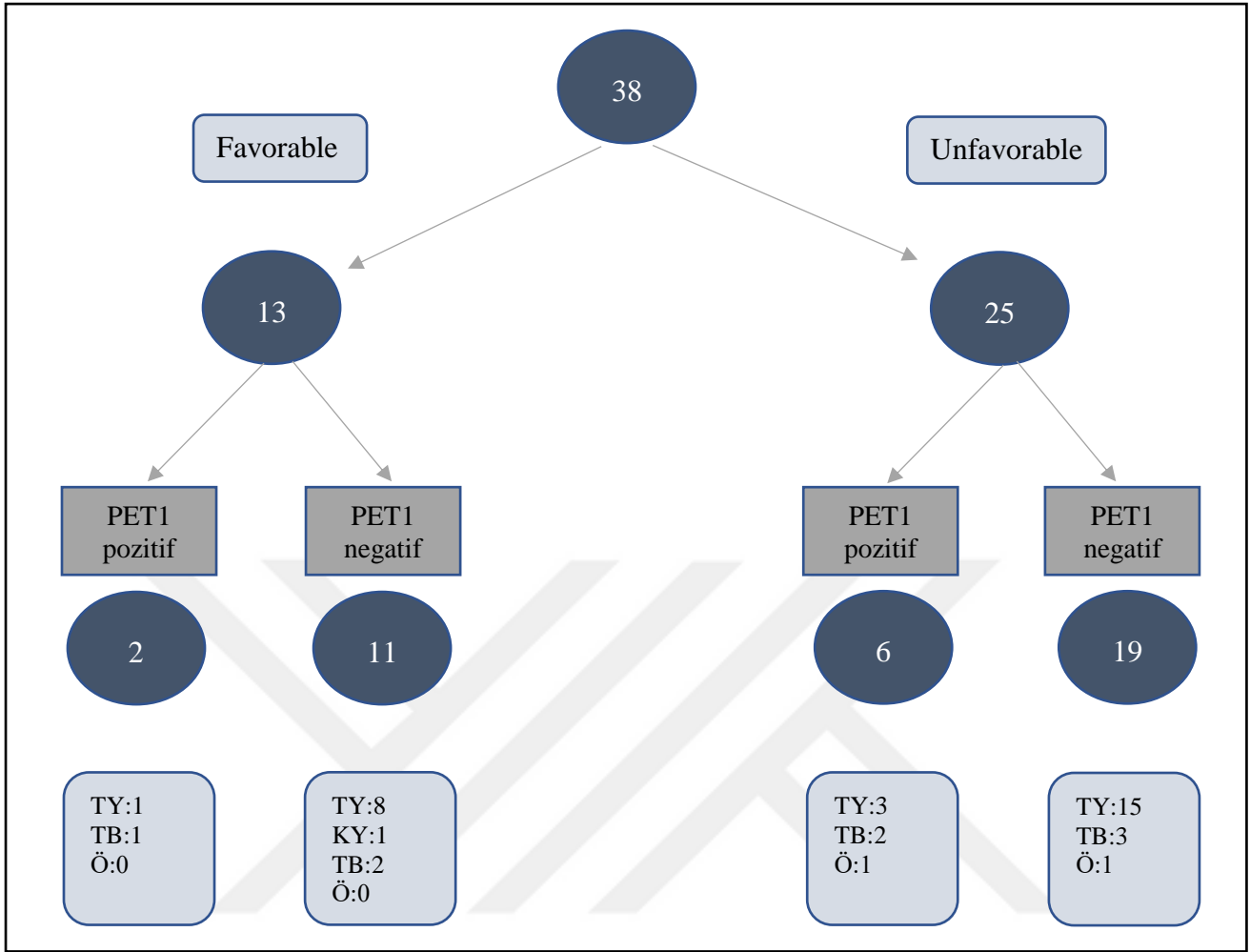
Şekil 4. İleri evre hastalarda IPS gruplarına ve interim PET (PET1) sonuçlarına göre klinik sonlanım şeması. TY, tam yanıt; TB, tedavi başarısızlığı; Ö, ölüm.



Erken evre 38 hasta; 13'ü *favorable* ve 25'i *unfavorable* olacak şekilde risk gruplarına ayrılmıştı. Risk gruplarına göre interim PET Deauville skorları Şekil 5'te belirtilmiştir. Erken evre *favorable* 13 hastanın 11'inde (%84,6) ve erken evre *unfavorable* 25 hastanın da 19'unda (%76) interim PET negatif saptanmıştı. Erken evre hastalarda interim PET'in negatif olduğu 30 hastadan, 24'ünde tedaviye yanıt alınmış olup, 6'sında tedavi başarısızlığı görülmüş ve bunlardan da 1'i ölmüştü. İnterim PET'i pozitif 8 hastadan, 5'inde (bunlardan 1'i tanıdan sonraki 43. ayda ölmüştü) tedaviye yanıt alınmış olup, 3'ünde de tedavi başarısızlığı görülmüştü (Şekil 6).

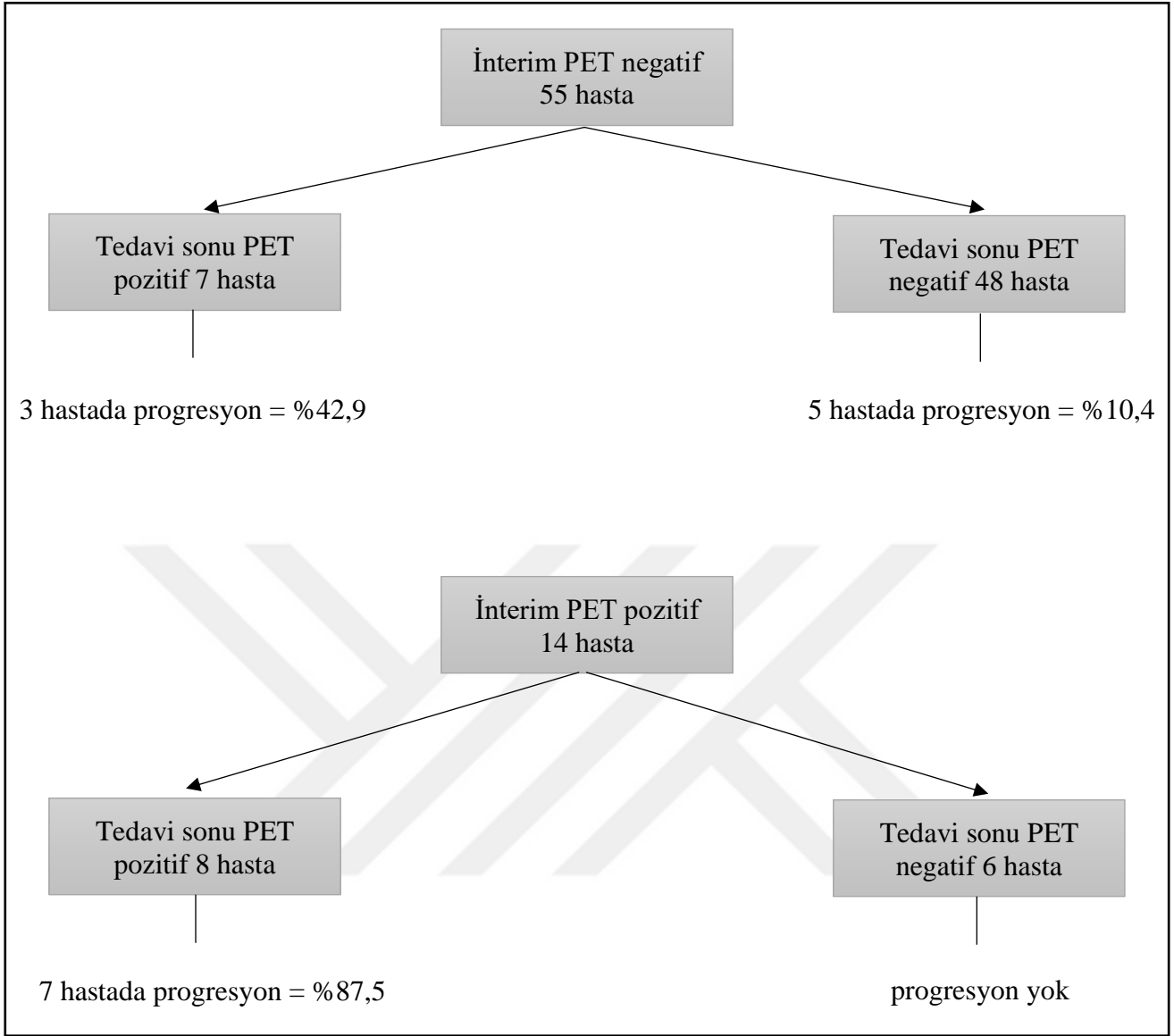


Şekil 5. Erken evre hastaların (n=38) risk gruplarına göre interim PET Deauville skorları.



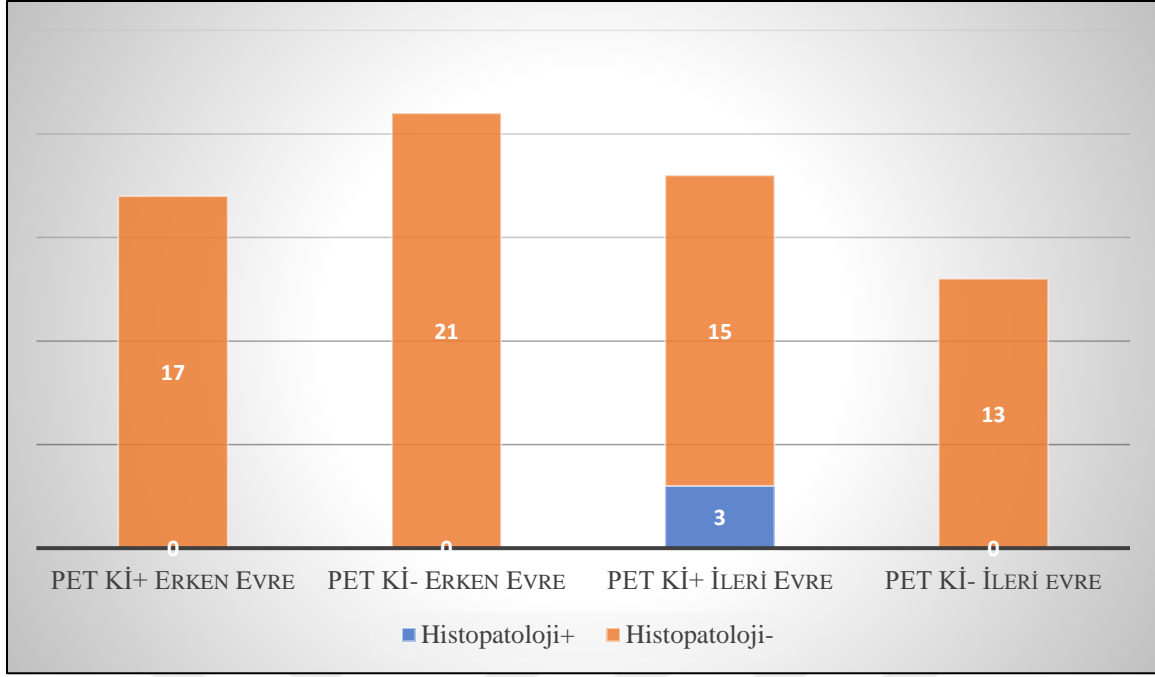
**Şekil 6.** Erken evre hastaların risk gruplarına ve interim PET (PET1) sonuçlarına göre klinik sonlanım şeması. TY, tam yanıt; KY, kısmi yanıt; TB, tedavi başarısızlığı; Ö, ölüm.

Şekil 7’de, interim PET’in sonucu ile ilişkili olarak tedavi sonu PET’in ek prognostik değeri gösterilmiştir. 69 hastada da tedavi sonu PET mevcuttu. İnterim PET’in negatif olduğu 55 hastanın 7’sinde tedavi sonu PET pozitif olup bunlardan 3’ünde (%42,9) progresyon görülmüştü. Tedavi sonu PET’in negatif olduğu 48 hastanın ise, 4’ünde nüks ve 1’inde de (%10,4) progresyon görülmüştü. İnterim PET’in pozitif olduğu 14 hastanın, 8’inde tedavi sonu PET pozitif saptanmış ve bunlardan 7’sinde (%87,5) progresyon görülmüştü. Tedavi sonu PET’in negatif olduğu 6 hastanın ise hiçbirinde progresyon görülmemiştir.



Şekil 7. Tedavi sonu PET'in ek prognostik değeri.

Hastalar, bazal PET'te kemik iliği tutulumu olup olmamasına göre de değerlendirilmiş olup; PET'te kemik iliği tutulumu lehine bulgular olan, 18 ileri evre ve 17 erken evre hastadan sadece ileri evre 3 olguda, histopatolojik olarak kemik iliği tutulumu tespit edilmişti. PET'te kemik iliği tutulumu lehine bulguları olmayan 13 ileri evre ve 21 erken evre hastanın hiçbirinde histopatolojik olarak kemik iliği tutulumu yoktu (Şekil 8).



**Şekil 8.** PET’te kemik iliği tutulumu lehine bulguları olan ve olmayan hastaların histopatolojik incelemedeki karşılıkları. PET Kİ+, PET’te kemik iliği tutulumu lehine bulgu var, PET Kİ-, PET’te kemik iliği tutulumu lehine bulgu yok.

#### 4.4. TEDAVİ YANITI

Başlangıç tedavi sonunda; 57 hastada (%82,6) tam yanıt, 3 hastada (%4,4) kısmi yanıt elde edilmiş ve 9 hastada (%13) progresyon saptanmıştı (Tablo 7). Tam yanıt elde edilmiş olan hastaların 51’inde (%89,5) interim PET negatif ve 6’sında (%10,5) pozitif.

Erken evre 38 hastanın 31’inde (%81,6) tam yanıt elde edilmiş ve bunların da 27’sinde (%87,1) interim PET negatif saptanmıştı. İleri evre olguların ise, 26’sında (%83,9) tam yanıt elde edilmişti ve bunların 24’ünde (%92,3) interim PET negatifti.

Başlangıç tedavi sonunda; ABVD (radyoterapi olmaksızın) alan 52 hastanın (26’sı erken evre ve 26’sı ileri evre) 44’ünde (%84,6) tam yanıt saptanmış ve geri kalan 8 hasta da primer dirençli (1’i tanıdan 23 ay sonra ölmüştü) olarak kabul edilmişti. Primer dirençli 8 hastanın 5’i erken evre ve 3’ü de ileri evre idi.

ABVD ve radyoterapi uygulanmış olan 9 hastanın (6’sı erken evre ve 3’ü ileri evre) ise, 8’inde tam yanıt ve 1’inde de kısmi yanıt saptanmıştı.

**Tablo 7.** Farklı grupların interim PET (PET1) sonucuna göre başlangıç tedaviye yanıtları.

Gruplar	PET1		Toplam
	Negatif	Pozitif	
Tüm Hastalar			
<b>Tam yanıt</b>	51	6	57
<b>Kısmi yanıt</b>	1	2	3
<b>Progresyon</b>	3	6	9
<b>Toplam</b>	55	14	69
Erken Evre (I-II)			
<b>Tam yanıt</b>	27	4	31
<b>Kısmi yanıt</b>	1	1	2
<b>Progresyon</b>	2	3	5
<b>Toplam</b>	30	8	38
Erken Evre Favorable			
<b>Tam yanıt</b>	8	1	9
<b>Kısmi yanıt</b>	1	0	1
<b>Progresyon</b>	2	1	3
<b>Toplam</b>	11	2	13
Erken Evre Unfavorable			
<b>Tam yanıt</b>	19	3	22
<b>Kısmi yanıt</b>	0	1	1
<b>Progresyon</b>	0	2	2
<b>Toplam</b>	19	6	25
İleri Evre (III-IV)			
<b>Tam yanıt</b>	24	2	26
<b>Kısmi yanıt</b>	0	1	1
<b>Progresyon</b>	1	3	4
<b>Toplam</b>	25	6	31
Düşük Risk IPS (0-2)			
<b>Tam yanıt</b>	10	0	10
<b>Kısmi yanıt</b>	0	0	0
<b>Progresyon</b>	1	0	1
<b>Toplam</b>	11	0	11
Yüksek Risk IPS (3-7)			
<b>Tam yanıt</b>	14	2	16
<b>Kısmi yanıt</b>	0	1	1
<b>Progresyon</b>	0	3	3
<b>Toplam</b>	14	6	20

## 4.5. KLİNİK SONUÇ

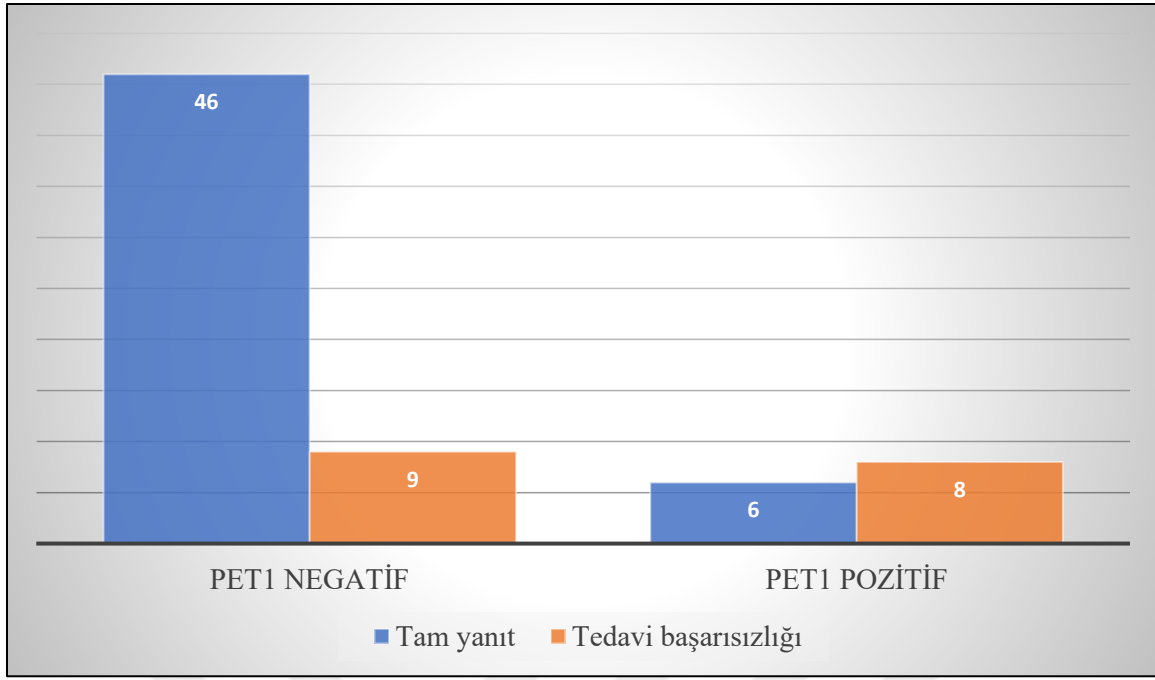
Hastaların ortanca takip süresi 26 aydı (6-68 ay). İnterim PET sonuçlarına göre klinik sonlanımlar Tablo 8’de özetlenmiştir. İnterim PET’i negatif (Deauville 1-3) olan 55 hastanın 46’sında takipte tam yanıtın devam ettiği görüldü, interim PET’i pozitif (Deauville 4-5) olan 14 hastanın ise 6’sında takipte tam yanıt sürmüştü (Şekil 8).

**Tablo 8.** Farklı grupların interim PET (PET1) sonucuna göre klinik sonlanımları.

Gruplar	PET1		Toplam
	Negatif	Pozitif	
Tüm Hastalar			
<b>Tam yanıt</b>	46	6	52
<b>Tedavi başarısızlığı</b>	9	8	17
<b>Toplam</b>	55	14	69
Erken Evre (I-II)			
<b>Tam yanıt</b>	24	4	28
<b>Tedavi başarısızlığı</b>	6	4	10
<b>Toplam</b>	30	8	38
İleri Evre (III-IV)			
<b>Tam yanıt</b>	21	2	23
<b>Tedavi başarısızlığı</b>	4	4	8
<b>Toplam</b>	25	6	31
Düşük Risk IPS (0-2)			
<b>Tam yanıt</b>	10	0	10
<b>Tedavi başarısızlığı</b>	1	0	1
<b>Toplam</b>	11	0	11
Yüksek Risk IPS (3-7)			
<b>Tam yanıt</b>	12	2	14
<b>Tedavi başarısızlığı</b>	2	4	6
<b>Toplam</b>	14	6	20
Kemoterapi*			
<b>Tam yanıt</b>	36	5	41
<b>Tedavi başarısızlığı</b>	6	5	11
<b>Toplam</b>	42	10	52
Kombine Tedavi**			
<b>Tam yanıt</b>	6	1	7
<b>Tedavi başarısızlığı</b>	1	1	2
<b>Toplam</b>	7	2	9

\*ABVD

\*\*ABVD ve radyoterapi



**Şekil 9.** Hastaların interim PET (PET1) sonucuna göre klinik sonuçları.

Başlangıç tedavi sonunda tam yanıt elde edilmiş olan 57 hastadan; 1'inde 12 ay, 1'inde 6 ay, 1'inde 3 yıl ve 1'inde de 4 yıl sonra nüks görülmüş ve 1 hastada da 3 ay sonra progresyon saptanmış olup, bu hasta tanıdan 18 ay sonra ölmüştü. Kısmi yanıt elde edilmiş olan 3 hastadan, 1'inde 6 ay sonunda progresyon görülmüş ve 1'i de tanıdan 43 ay sonra ölmüştü. Başlangıç tedavisini takiben progresyon saptanmış olan 9 hastadan ise 1'i 23 ayın sonunda ölmüştü.

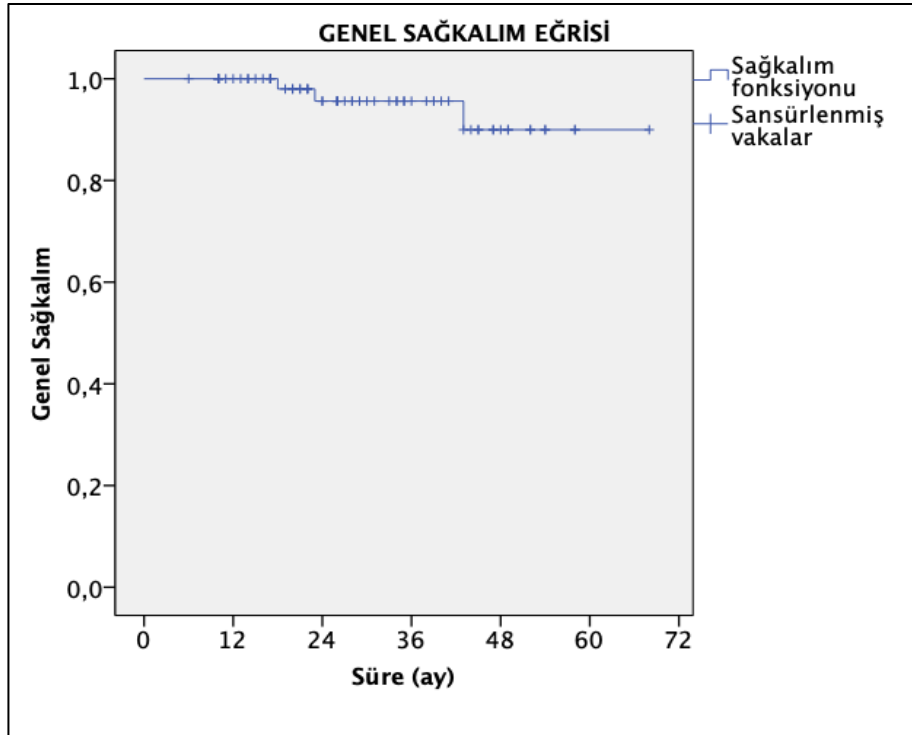
ABVD alan hastalardan başlangıç tedavi sonunda tam yanıt elde edilmiş olan 44 hastanın 41'inde takipte tam yanıt sürmüş ve 3'ünde nüks görülmüştü. ABVD ve radyoterapi alan ve başlangıç tedavi sonunda tam yanıt elde edilmiş 8 hastanın ise 1'inde nüks görülmüş olup kısmi yanıt elde edilmiş olan hastada da progresyon saptanmıştı.

Çalışmadaki hastaların 3'ü (%4,3) ölmüştü. Ölümün 2'si ilk 2 yıl içerisinde gerçekleşmiş olup, ölen tüm hastalar kadındı. Olgulardan birinin, tanı anındaki yaşı 49 olup, primer dirençli hastalık ile takip edilmekte iken tanıdan 23 ay sonra allojeneik kök hücre transplantasyonu sonrası akciğer enfeksiyonu nedeniyle öldüğü tespit edildi. Tanıda yaşı 74 olan ve progresif hastalığı bulunan bir diğer hasta, tanıdan sonraki 18. ayda febril nütropeni nedeniyle kaybedilmişti. Son olgu ise; tanı anındaki yaşı 80 olup, kısmi yanıtla takip edilmekte iken, tanıdan sonraki 43. ayda öldüğü öğrenilen ve ölüm nedeni bilinmeyen bir hasta idi.

Hastaların 1, 2 ve 3 yıllık genel sağkalım dağılımı Tablo 9’da ve Şekil 9’da verilmiştir. Hastalardan 9’unun takip süresi 1 yıldan daha kısa (1’i 6 ay, 7’si 10 ay ve 1’i de 11 ay) olmakla birlikte, ilk bir sene içerisinde kaybedilen hasta olmamıştı. Hastaların 2 ve 3 yıllık sağkalım yüzdelerinin ise %95,6 olduğu görüldü.

**Tablo 9.** Hastaların 1, 2 ve 3 yıllık genel sağkalım dağılımı.

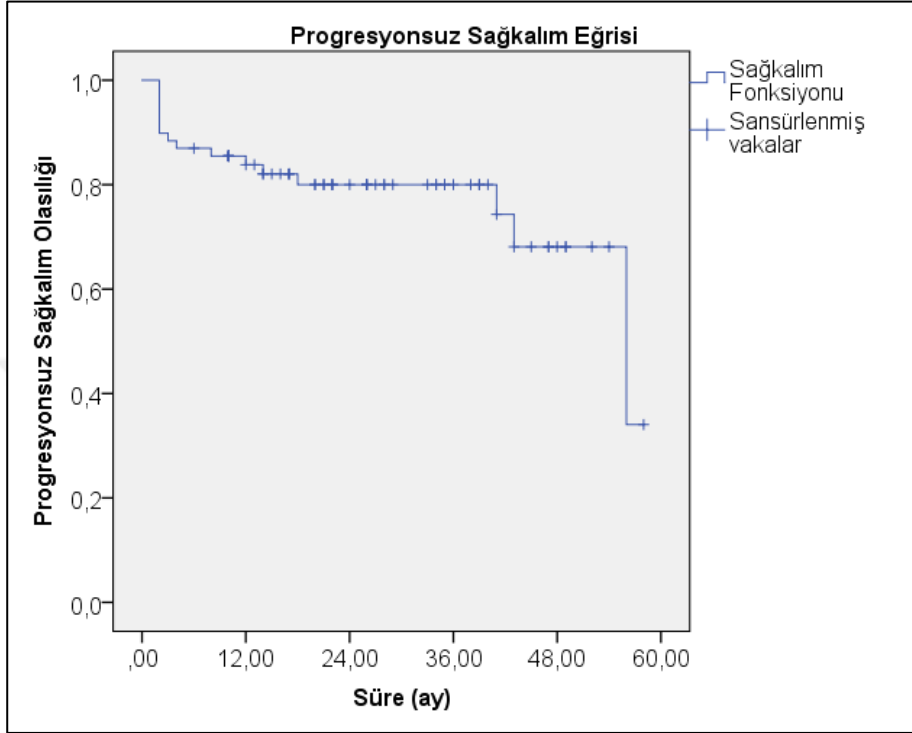
Değişkenler	Ölüm (n)	Toplam (n)	1 yıllık sağkalım (%)	2 yıllık sağkalım (%)	3 yıllık sağkalım (%)
<b>Genel Sağkalım</b>	3	69	100	95,6	95,6
<b>Evre</b>					
Erken (I-II)	2	38	100	96,4	96,4
İleri (III-IV)	1	31	100	94,4	94,4
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	3	35	100	91,2	91,2
Erkek	-	34	100	100	100
<b>Yaş</b>					
≤ 45	-	43	100	100	100
> 45	3	26	100	88,2	88,2
<b>PET1</b>					
Negatif	1	55	100	97,4	97,4
Pozitif	2	14	100	88,9	88,9



**Şekil 10.** Tüm hastaların (n=69) genel sağkalım eğrisi.



Şekil 10’da hastaların 1, 2 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalım dağılımı verilmiştir. Buna göre hastalarda 1 yıllık progresyonsuz sağkalım %83,8 iken, 2 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalım %80’dir.



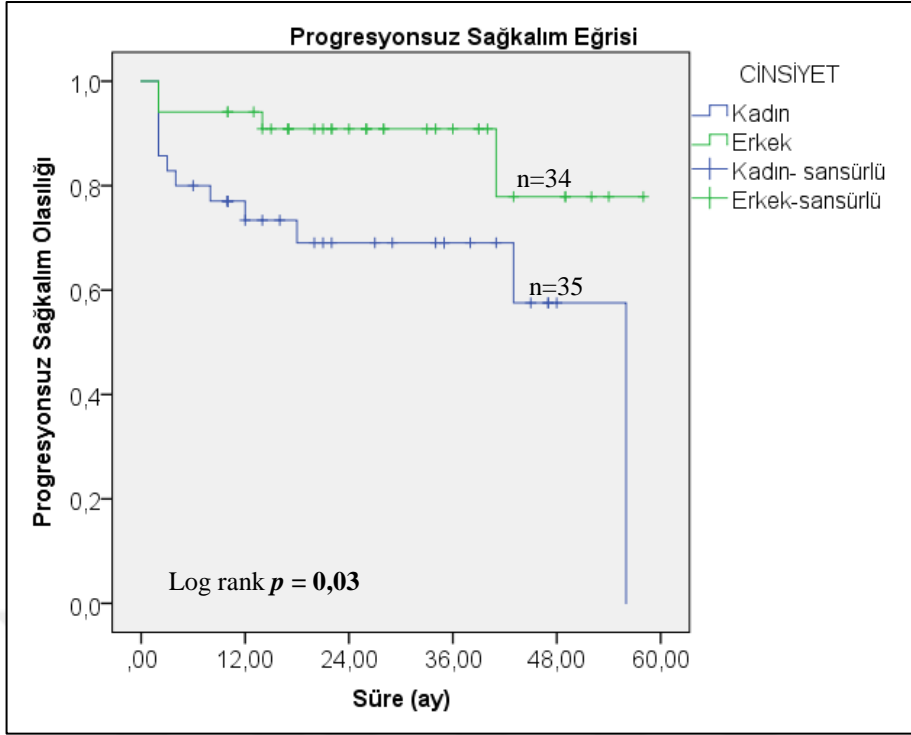
Şekil 10. Tüm hastaların (n=69) progresyonsuz sağkalım eğrisi.

Hastaların 1, 2 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalım özelliklerinin dağılımı ve kümülatif progresyonsuz sağkalım karşılaştırılması Tablo 10 ve Şekil 12-19’da verilmiştir. Buna göre 2 yıllık progresyonsuz sağkalım; erkeklerde %90,9 ve kadınlarda %69,1 ( $p=0,03$ ), interim PET sonucu negatif olanlarda %88,1 ve pozitif olanlarda %47,6 ( $p<0,01$ ), IPS 0-2 olup da interim PET’i negatif olanlarda %90,9 ve IPS 3-7 olup da interim PET’i pozitif olanlarda %25 ( $p<0,01$ ), B semptomu yokluğunda %96,7 ve varlığında ise %67 ( $p=0,04$ ) tespit edilmiş olup, farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Kadınlarda, interim PET’i pozitif olanlarda, IPS’i yüksek gruptan interim PET pozitifliği olanlarda ve B semptomu olan hastalarda progresyonsuz sağkalım anlamlı düzeyde daha düşük kaydedilmiş olup; araştırmada yaş grupları, IPS grupları, evre, *bulky* hastalık ve ektranodal hastalık varlığı ile progresyonsuz sağkalım arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p=NS$ ).

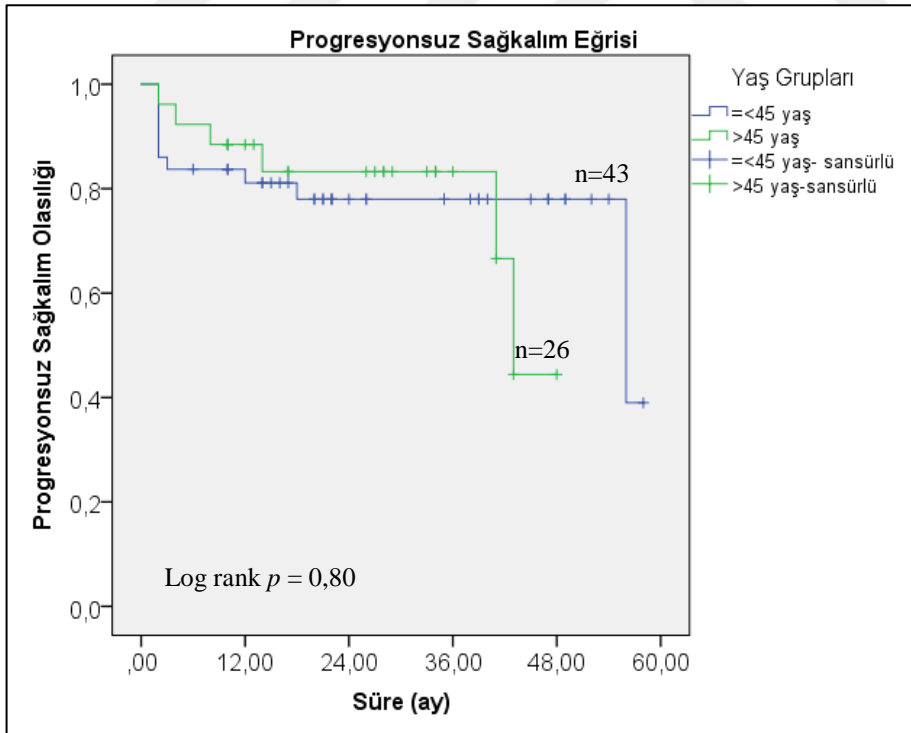
**Tablo 10.** Hastaların 1, 2, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım özelliklerinin dağılımı ve kümülatif progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırılması.

Değişkenler	PROGRESYONSUZ SAĞKALIM						
	1 Yıllık		2 Yıllık		3 Yıllık		p*
	Prog. (+)	%	Prog. (+)	%	Prog. (+)	%	
<b>Cinsiyet</b>							
Erkek (n=34)	2	94,1	3	90,9	3	90,9	<b>0,03</b>
Kadın (n=35)	9	73,4	10	69,1	10	69,1	
<b>Yaş Grupları</b>							
≤ 45 yaş (n=43)	8	81,1	9	78	9	78	0,80
> 45 yaş (n=26)	3	88,5	4	83,3	4	83,3	
<b>IPS Grup</b>							
0-2 (n=11)	1	90,9	1	90,9	1	90,9	0,22
3-7 (n=20)	4	79,7	6	67,3	6	67,3	
<b>PET1</b>							
Negatif (n=55)	5	90,7	6	88,1	6	88,1	<b>&lt;0,01</b>
Pozitif (n=14)	6	57,1	7	47,6	7	47,6	
<b>IPS&amp;PET</b>							
IPS 0-2& PET1 Neg (n=11)	1	90,9	1	90,9	1	90,9	<b>&lt;0,01</b>
IPS 3-7& PET1 Neg (n=14)	1	92,9	2	83,6	2	83,6	
IPS 3-7& PET1 Poz (n=6)	3	50	4	25	4	25	
<b>Evre</b>							
Evre 1-2 (n=38)	6	84,1	6	84,1	6	84,1	0,93
Evre 3-4 (n=31)	5	83,6	7	75,3	7	75,3	
<b>B Semptomu</b>							
Yok (n=30)	1	96,7	1	96,7	1	96,7	<b>0,04</b>
Var (n=39)	10	73,9	12	67	12	67	
<b>Bulky Hastalık</b>							
Yok (n=61)	9	85	11	80,7	11	80,7	0,71
Var (n=8)	2	75	2	75	2	75	
<b>Ekstranodal+Dalak</b>							
Yok (n=42)	5	88	5	88	5	88	0,10
Var (n=27)	6	77,4	8	67,9	8	67,9	

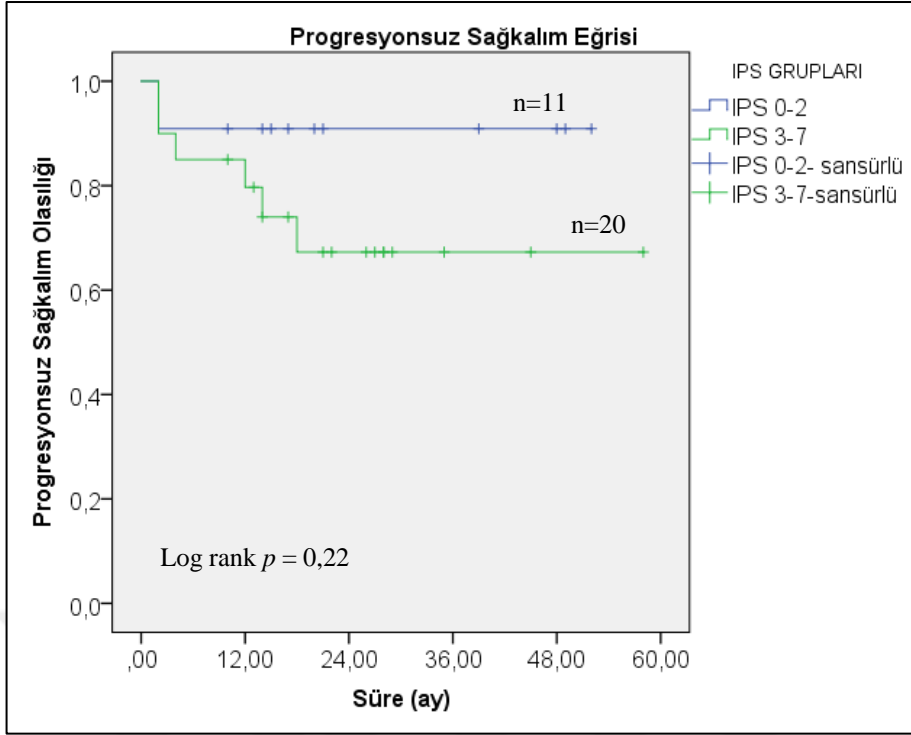
\* Log rank testi (gruplar arası kümülatif progresyonsuz sağkalım karşılaştırması)



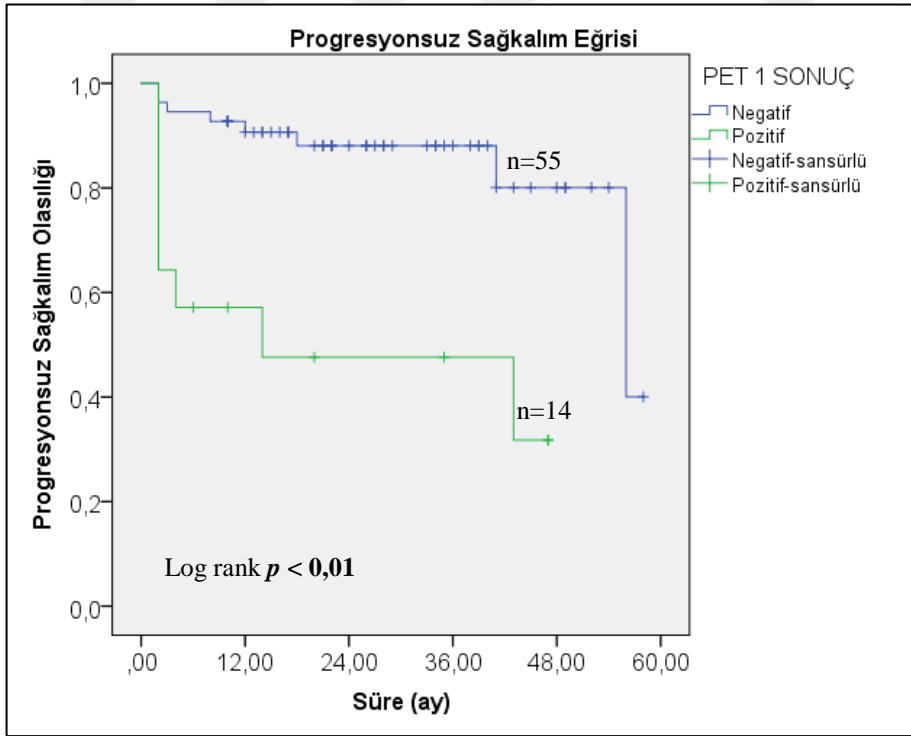
Şekil 11. Tüm hastaların (n=69) cinsiyete göre progressyonsuz sağkalım dağılımı.



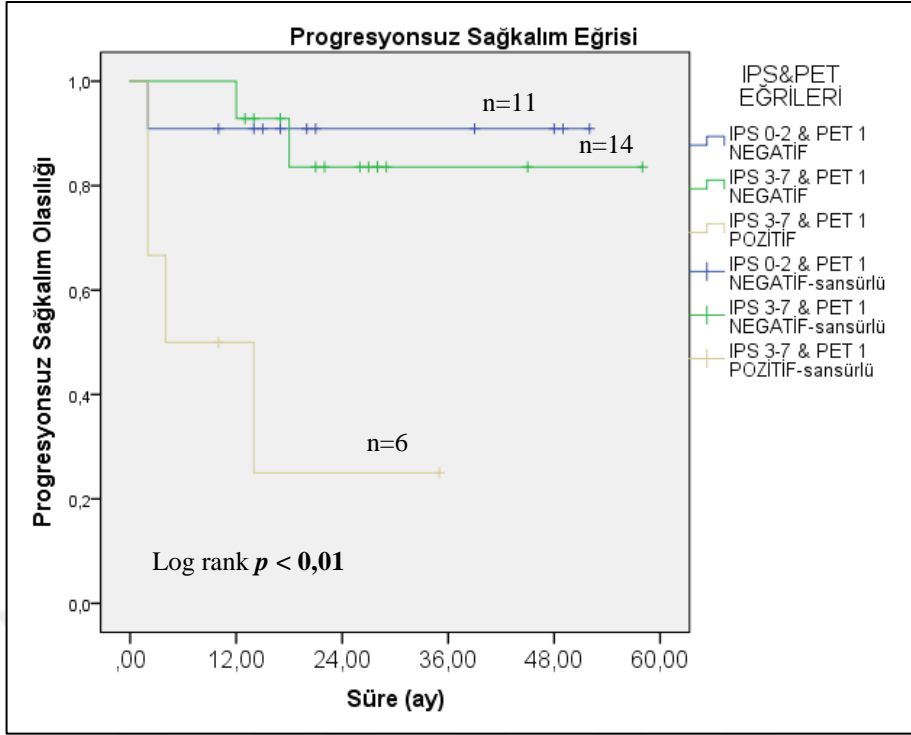
Şekil 12. Tüm hastaların (n=69) yaş gruplarına göre progressyonsuz sağkalım dağılımı.



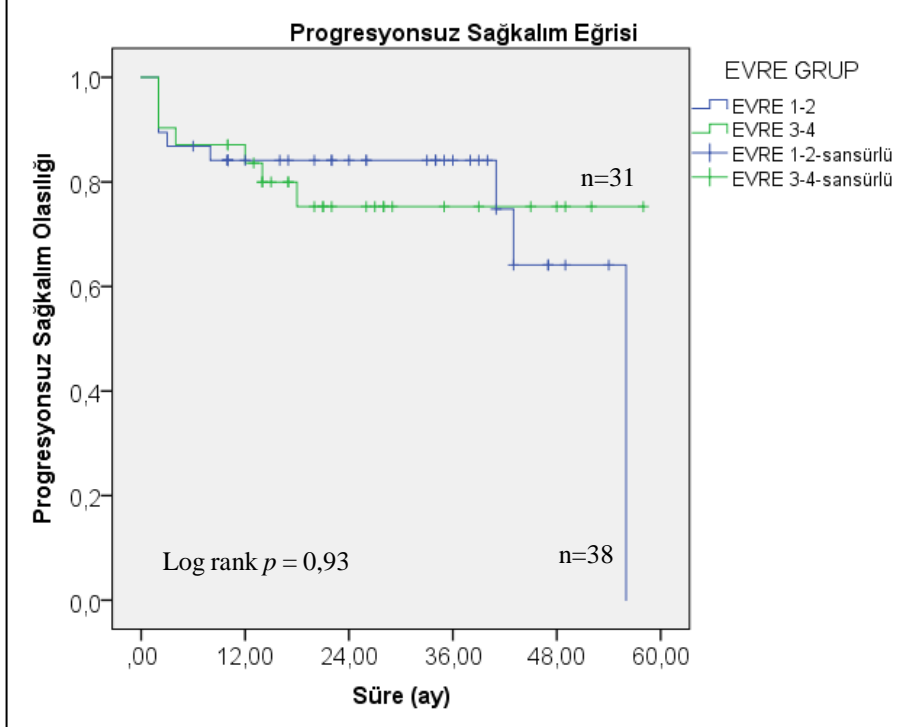
Şekil 13. İleri evre hastalarda (n=31) IPS gruplarına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı.



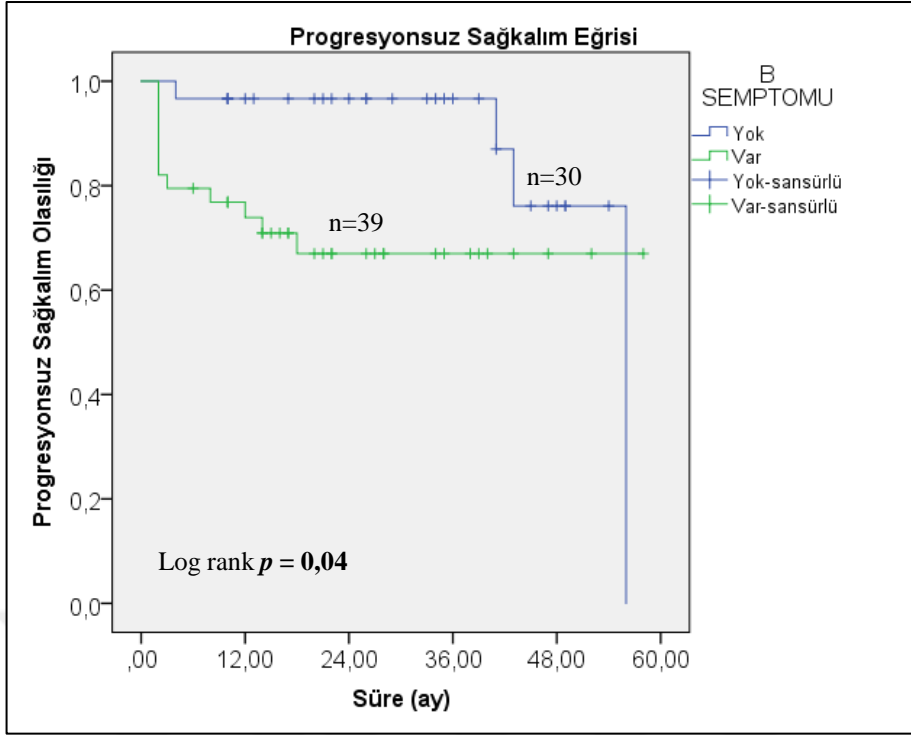
Şekil 14. Tüm hastaların (n=69) interim PET (PET1) sonuçlarına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı.



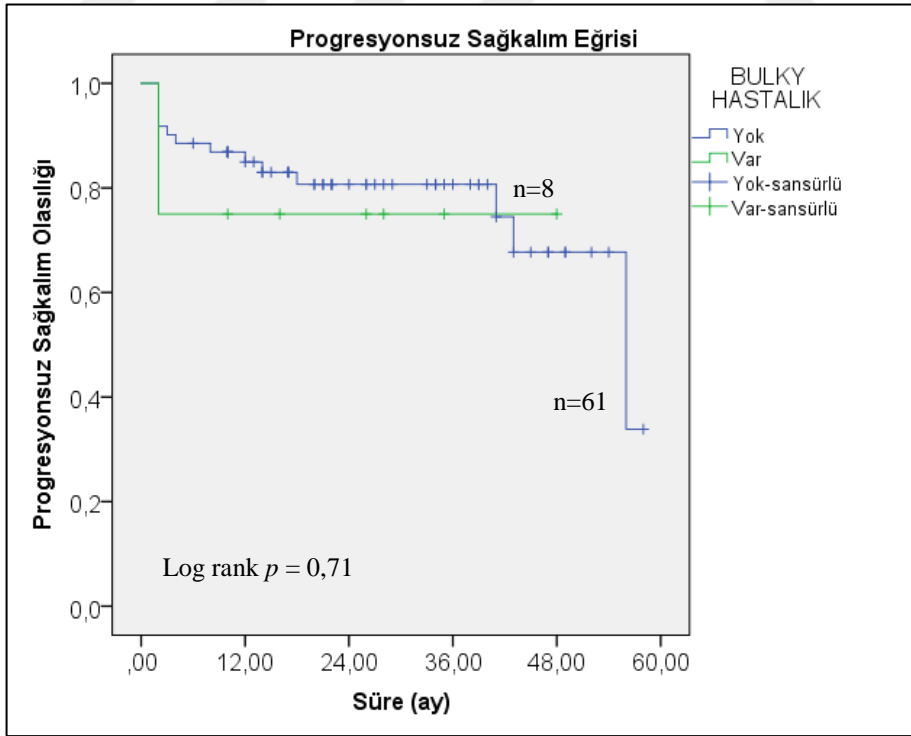
**Şekil 15.** İleri evre hastalarda (n=31) IPS grupları ile interim PET (PET1) sonuçlarına göre progressyonsuz sağkalım dağılımı.



**Şekil 16.** Tüm hastaların (n=69) evrelere göre progressyonsuz sağkalım dağılımı.



Şekil 17. Tüm hastaların (n=69) B semptomu varlığına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı.



Şekil 18. Tüm hastaların (n=69) bulky hastalık varlığına göre progresyonsuz sağkalım dağılımı.

Tablo 11’de erken evre hastaların 1, 2 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalım özelliklerinin dağılımı ve kümülatif progresyonsuz sağkalım karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre erken evre hastalarda, 2 yıllık progresyonsuz sağkalım; B semptomu yokluğunda %100 ve varlığında %61,9 ( $p=0,02$ ), *bulky* hastalık yokluğunda %88,1 ve varlığında %50 ( $p=0,03$ ) saptanmış olup, farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. B semptomu ve *bulky* hastalığı olan erken evre hastalarda progresyonsuz sağkalım anlamlı düzeyde daha düşük kaydedilmiş olup; araştırmada cinsiyet, yaş grupları, ektranodal hastalık varlığı ve interim PET sonucu ile progresyonsuz sağkalım arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p=NS$ ).

Erken evre hastalarda interim PET sonucu ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edilmemiş olup, bu hastalar tedavi sonu PET sonuçları açısından da değerlendirildi. Buna göre; 38 erken evre hastanın 28’inde tedavi sonu PET negatif ve 10’unda pozitif. Takip süresi boyunca progresyonsuz sağkalım, tedavi sonu PET’in negatif olduğu erken evre olgularda %96,3 ve pozitif olanlarda ise %50 saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,01$ ).

**Tablo 11.** Erken evre hastaların 1, 2, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım özelliklerinin dağılımı ve kümülatif progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırılması.

Değişkenler	PROGRESYONSUZ SAĞKALIM						p*
	1 Yıllık		2 Yıllık		3 Yıllık		
	Prog. (+)	%	Prog. (+)	%	Prog. (+)	%	
<b>Cinsiyet</b>							
Erkek (n=17)	2	88,2	2	88,2	2	88,2	0,68
Kadın (n=21)	4	80,7	4	80,7	4	80,7	
<b>Yaş Grupları</b>							
≤ 45 yaş (n=25)	5	80	5	80	5	80	0,93
> 45 yaş (n=13)	1	92,3	1	92,3	1	92,3	
<b>Ekstranodal Hastalık</b>							
Yok (n=35)	5	85,6	5	85,6	5	85,6	0,09
Var (n=3)	1	66,7	1	66,7	1	66,7	
<b>PET1</b>							
Negatif (n=30)	3	90	3	90	3	90	0,06
Pozitif (n=8)	3	62,5	3	62,5	3	62,5	
<b>B Semptomu</b>							
Yok (n=22)	-	100	-	100	-	100	0,02
Var (n=16)	6	61,9	6	61,9	6	61,9	
<b>Bulky Hastalık</b>							
Yok (n=34)	4	88,1	4	88,1	4	88,1	0,03
Var (n=4)	2	50	2	50	-	-	

\* Log rank testi (gruplar arası kümülatif progresyonsuz sağkalım karşılaştırması)

Tablo 12’de ileri evre hastaların 1, 2 ve 3 yıllık progresyonsuz sağkalım özelliklerinin dağılımı ve kümülatif progresyonsuz sağkalım karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre ileri evre hastalarda, 2 yıllık progresyonsuz sağkalım; erkeklerde %93,3 ve kadınlarda %54,4 ( $p=0,01$ ), interim PET sonucu negatif olanlarda %86,1 ve pozitif olanlarda %25 ( $p<0,01$ ), IPS 0-2 olup



da interim PET'i negatif olanlarda %90,9 ve IPS 3-7 olup da interim PET'i pozitif olanlarda %25 ( $p<0,01$ ) saptanmış olup, farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. İleri evre hastalardan; kadınlarda, interim PET'i pozitif olanlarda ve IPS'i yüksek gruptan interim PET pozitifliği olanlarda progresyonsuz sağkalım anlamlı düzeyde daha düşük kaydedilmiş olup, araştırmada yaş grupları, IPS grupları, B semptomu varlığı, *bulky* hastalık ve ektranodal tutulum ile progresyonsuz sağkalım arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p=NS$ ).



**Tablo 12.** İleri evre hastaların 1, 2, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım özelliklerinin dağılımı ve kümülatif progresyonsuz sağkalımlarının karşılaştırılması.

Değişkenler	PROGRESYONSUZ SAĞKALIM						p*
	1 Yıllık		2 Yıllık		3 Yıllık		
	Prog. (+)	%	Prog. (+)	%	Prog. (+)	%	
<b>Cinsiyet</b>							
Erkek (n=14)	-	100	1	93,3	1	93,3	<b>0,01</b>
Kadın (n=17)	5	63,5	6	54,4	6	54,4	
<b>Yaş Grupları</b>							
≤ 45 yaş (n=18)	3	83,3	4	75,8	4	75,8	0,84
> 45 yaş (n=13)	2	84,6	3	74	3	74	
<b>IPS Grup</b>							
0-2 (n=11)	1	90,9	1	90,9	1	90,9	0,22
3-7 (n=20)	4	79,7	6	67,3	6	67,3	
<b>PET1</b>							
Negatif (n=25)	2	91,8	3	86,1	3	86,1	<b>&lt;0,01</b>
Pozitif (n=6)	3	50	4	25	-	-	
<b>IPS&amp;PET1</b>							
IPS 0-2& PET1 Neg (n=11)	1	90,9	1	90,9	1	90,9	<b>&lt;0,01</b>
IPS 3-7& PET1 Neg (n=14)	1	92,9	2	83,6	2	83,6	
IPS 3-7& PET1 Poz (n=6)	3	50	4	25	4	25	
<b>Ekstranodal Hastalık ve Dalak Tutulumu</b>							
Yok (n=7)	-	100	-	100	-	100	0,29
Var (n=24)	5	78,7	7	67,6	7	67,6	
<b>B Semptomu</b>							
Yok (n=8)	1	87,5	1	87,5	1	87,5	0,48
Var (n=23)	4	82,4	6	71,3	6	71,3	
<b>Bulky Hastalık</b>							
Yok (n=27)	5	81,3	7	71,7	7	71,7	0,11
Var (n=4)	-	100	-	100	-	100	

\* Log rank testi (gruplar arası kümülatif progresyonsuz sağkalım karşılaştırması)

Hastalarda progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi Tablo 13’te verilmiştir. Tablo 10’da progresyonsuz sağkalımla ilişkili olduğu saptanan cinsiyet, interim PET sonucu ve B semptom varlığı gibi değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir (cox regresyon analizi). Çok değişkenli modelde “cinsiyet” anlamlılığını kaybederken, B semptom varlığı ( $p=0,04$ ) ve interim PET sonucu ( $p=0,03$ ) anlamlılığını korumuştur. Buna göre B semptomu olanlarda progresyon gelişme riski B semptomu olmayanlara göre yaklaşık 3,5 kat daha yüksek saptanmıştır. İnterim PET sonucu pozitif olan KHL hastalarında ise progresyon gelişme riski negatif olanlara göre yaklaşık 3,3 kat daha yüksek tespit edilmiştir.

**Tablo 13.** Progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi (çok değişkenli analiz).

Değişkenler	b	S(b)	Wald	sd	p	HR	HR için GA	
							Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Cinsiyet</b>	1,09	0,6	2,9	1	0,09	2,98	0,85	10,53
<b>B semptomu varlığı</b>	1,27	0,6	4,3	1	<b>0,04</b>	3,56	1,07	11,86
<b>PET1 sonucu</b>	1,20	0,6	4,5	1	<b>0,03</b>	3,32	1,10	10,06

b: regresyon katsayısı

S(b): regresyon katsayısı standart hatası

sd: serbestlik derecesi

HR: Hazard Ratio (risk oranı)

GA: %95 güven aralığı

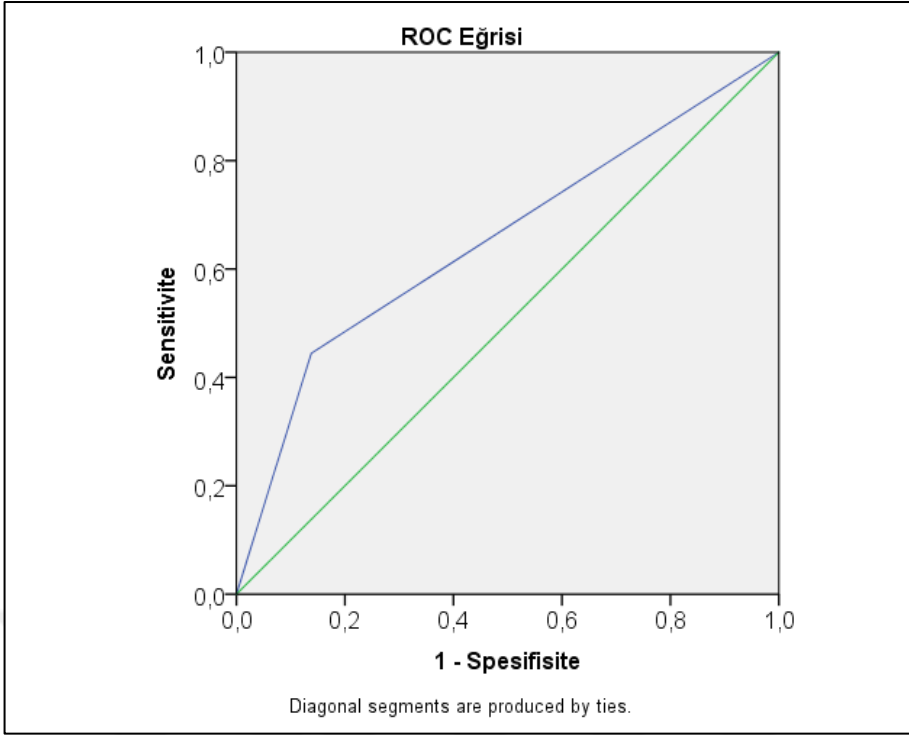
Tablo 14’te KHL hastalarında interim PET sonuçlarının progresyonsuz sağkalım açısından tanısal performans özelliklerinin incelenmesi verilmiştir.

**Tablo 14.** İnterim PET (PET1) sonuçlarının progresyonsuz sağkalım açısından tanısal performans özelliklerinin incelenmesi.

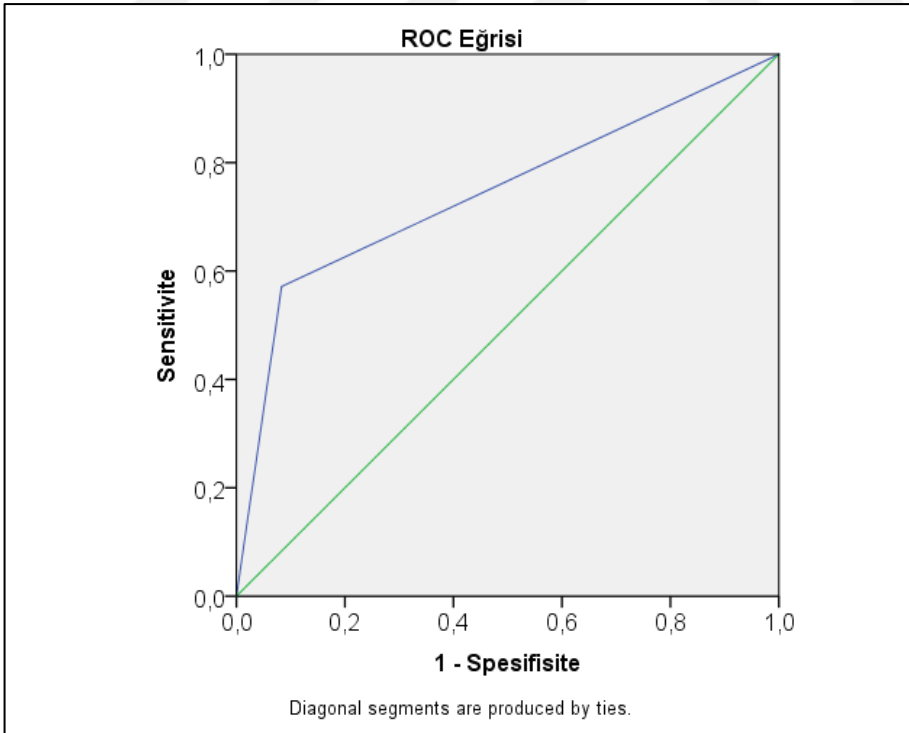
Değişkenler	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
<b>PET1 (Evre 1-2)</b>	44,4	86,2	50,0	83,3
<b>PET1 (Evre 3-4)</b>	57,1	91,7	66,7	88,0
<b>PET1 (Tüm hastalar)</b>	50,0	88,7	57,1	85,5
<b>PET1 (IPS 3-7)</b>	66,7	85,7	66,7	85,7

\*PPD: pozitif prediktif değer

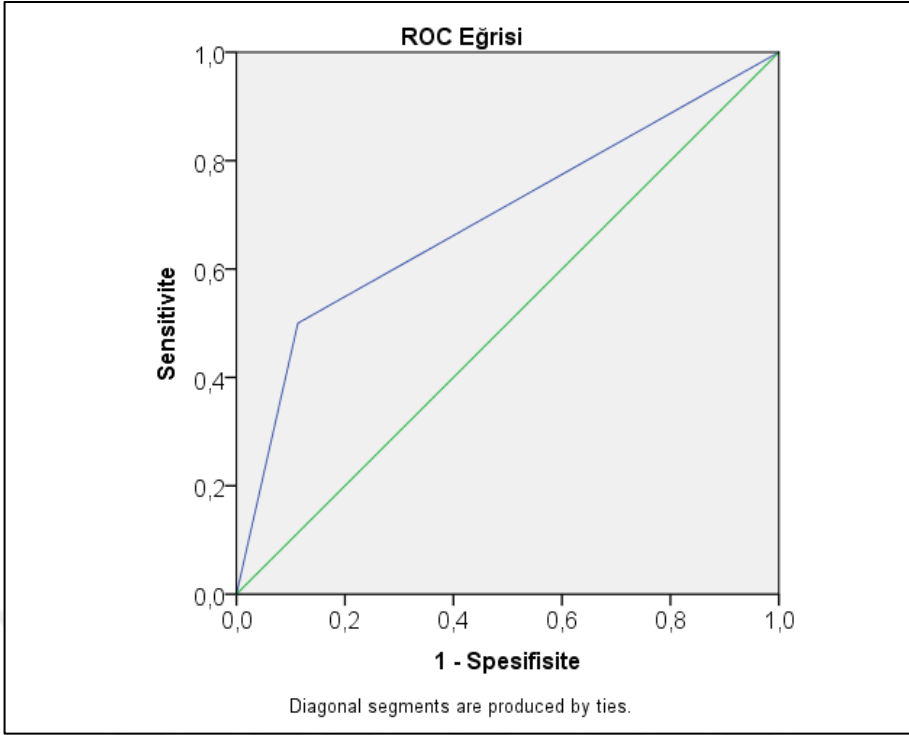
\*NPD: negatif prediktif değer



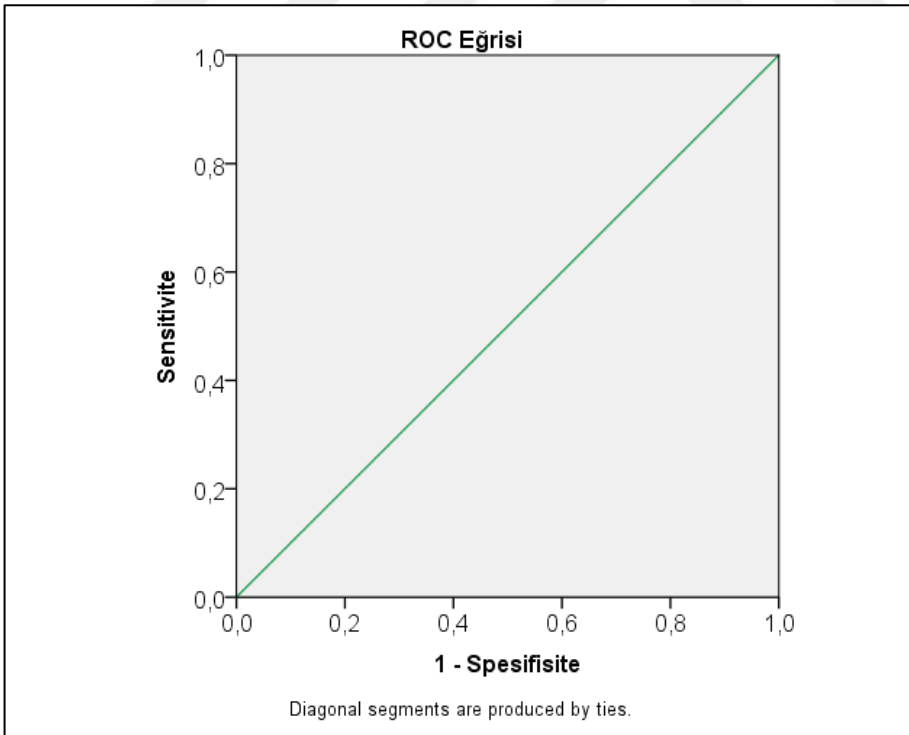
**Şekil 19.** Erken evre hastalarda progresyonsuz sağkalım açısından interim PET sonuçlarına ait ROC eğrisi.



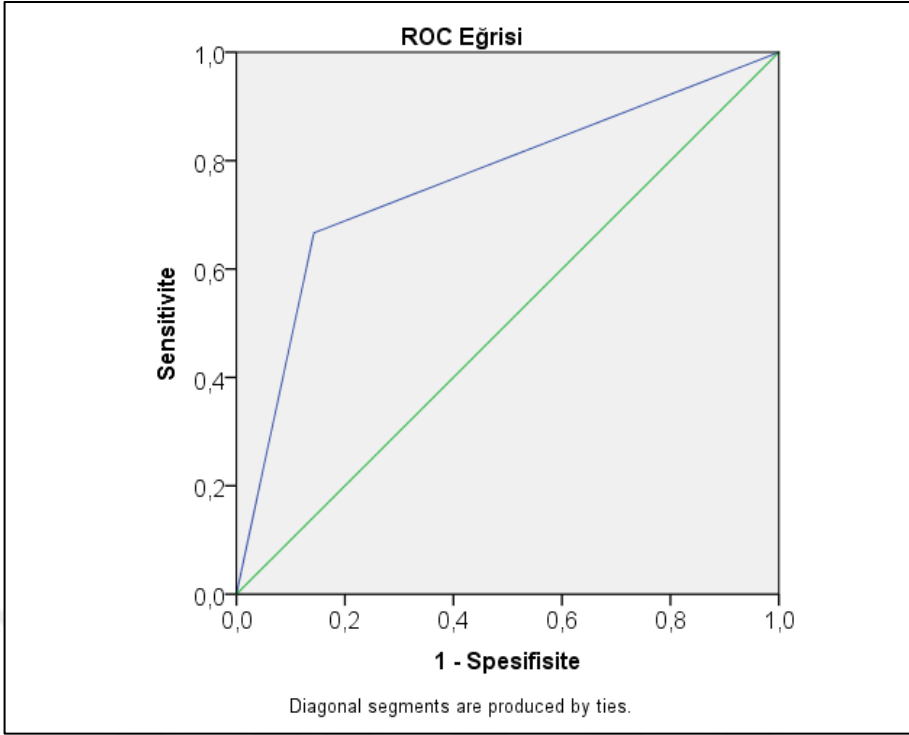
**Şekil 20.** İleri evre hastalarda progresyonsuz sağkalım açısından interim PET sonuçlarına ait ROC eğrisi.



**Şekil 21.** Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım açısından interim PET sonuçlarına ait ROC eğrisi.



**Şekil 22.** IPS 0-2 olan hastalarda progresyonsuz sağkalım açısından interim PET sonuçlarına ait ROC eğrisi.



**Şekil 23.** IPS 3-7 olan hastalarda progresyonsuz sağkalım açısından interim PET sonuçlarına ait ROC eğrisi.

## 5. TARTIŞMA

HL standart kemoterapi, radyoterapi ya da kombine tedavi modalitelerine oldukça duyarlıdır. Hastaların çoğunluğu ilk basamak tedavilere iyi yanıt vermekle birlikte, tedaviye dirençli olgular ve erken ya da geç nüksler tespit edilebilmektedir. Ayrıca tedavilerin akut toksisite ve istenmeyen uzun dönem etkiler ile bunlara bağlı olarak artan ikincil habis hastalık oranları ve kardiyak nedenli ölümler, etkin tedavi yanı sıra istenmeyen etkilerin de en aza indirilmesini hedeflemeyi gerektirmektedir. Riske dayalı tedavi stratejileri ile hem erken hem de ileri evre HL'da, yüksek tedavi başarıları yanı sıra uzun dönem morbidite ve mortalite oranlarının en aza indirilmesi hedeflenmekte ve bu amaçla prognostik araçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Tedavi yanıtı tartışmasız, hastanın prognozundaki en önemli belirleyicilerdendir. Bu çalışmada; interim PET'in tedavi sırasında erken yanıtın değerlendirilmesinde ve uzun dönem klinik sonuçları öngörmedeki değerini araştırmayı planladık.

Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların; yaş ve cinsiyet dağılımı, histolojik alt tip, hastalık evresi ve tedavi seçimi gibi klinik özelliklerinin çoğu, bu alanda daha önce yapılmış olan çalışmalar ile benzer nitelikte idi. Dikkat çeken farklılıklar ise; daha önceki çalışmalarda, *bulky* hastalık mevcudiyeti %30-38 ve radyoterapi uygulanan hasta oranları %38-52 olarak bildirilmiş olup (14,33,76-77,88-89), bizim çalışmamızda, *bulky* hastalık %11,6 oranında kaydedilmiş ve radyoterapi ise hastaların %15,9'unda uygulanmıştı. Ek olarak; interim PET'in prognostik değerini araştıran çoğu çalışmanın aksine, hastaların çoğunluğu (%55,1) erken evre idi ve ortanca takip süresi 26 ay (6-68 ay)'dı.

PET günümüzde HL evreleme ve yanıt değerlendirilmesinde standart hale gelmiş olan görüntüleme yöntemidir. Evrelemede PET ile konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre daha doğru sonuç elde edilmesinde, ektranodal tutulum için duyarlılığının yüksek olmasının katkısı vardır ve literatürde PET ve konvansiyonel kontrastlı BT'nin ektranodal tutulumdaki duyarlılıkları sırası ile %86 ve %37 olarak bildirilmiştir (69). HL'da dalak tutulumu %30-40, kemik iliği tutulumu %5-14 arasında bildirilmiştir (26,27). Ek olarak, PET'in kemik iliği tutulumundaki duyarlılığının (%97) yüksek olduğu ve PET negatif hastalarda, pozitif biyopsi oranının %1 olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (72,73). Çalışmamızda dalak tutulumu %24,6 oranında kaydedilmiş olup tüm hastalarda biyopsi ile doğrulanan kemik iliği tutulumu oranı %4,3'tü. PET'te kemik iliği tutulumu lehine bulgular olan, 18 ileri evre ve 17 erken evre

hastadan sadece ileri evre 3 olguda, histopatolojik olarak kemik iliği tutulumu tespit edilmişti. PET negatif hastalarda ise biyopsi ile de kemik iliğine yayılım saptanmamıştı (Şekil 8).

Kombinasyon kemoterapisi HL'nin birinci basamak tedavisinde tercih edilen tedavi şeklidir ve birçok ülke ve merkezde, ilk basamak tedavide kullanılan kemoterapi rejimi ABVD'dir. Önceki çalışmalarda ABVD alan hastalarda tam yanıt oranları, %82-91 olarak bildirilmiştir (7,14,47). Çalışmamızda da hastaların %88,4'ünde başlangıç tedavi ABVD (%85,2'sinde yalnız ve %14,8'inde IFRT ile birlikte) olmuş ve %85,2 oranında (yalnız ABVD ile %84,6 ve kombine tedavide %89) tam yanıt saptanmıştır.

Çalışmamızda ilk seri tedavi sonunda hastaların %82,6'sında tam yanıt elde edilmiş olup, bu oran önceki çalışmalar ile benzerdir (76,89). Tedavi sonrası, PET'te metabolik aktivitenin azalması tipik olarak boyut küçülmesinden önce gelişmekte ve metabolik remisyona olarak adlandırılan bu fenomen, PET'in erken dönemde kemosensitivite değerlendirmesinde kullanımının temelini oluşturmaktadır. Çalışmamızda da hastaların %79,7'sinde interim PET negatif olarak saptanmış olup, önceki çalışmalarda %59,6-84,7 arasında sonuçlar bildirilmiştir (14,33,76-77). Erken ve ileri hastalar için ayrı ayrı değerlendirildiğinde; interim PET, erken evre 38 hastanın %79'unda negatif saptanmış olup önceki çalışmalarda %79-87 arasında ve ileri evre 31 hastanın da %80,6'sında negatif saptanmış olup önceki çalışmalarda %65-82 arasında sonuçlar bildirilmiştir (14,76-77).

26 aylık ortanca takip süresinde olguların 15'inde progresyon/nüks saptanmış olup; 2 olguda nüks biyopsi ile gösterilmiş ve diğerlerinde ise progresyon/nüks için kanıtlar klinik değerlendirme ve PET bulgularına dayandırılmıştı. PET1'in pozitif olduğu 14 olgudan 7'sinde progresyon görülmemişti. Bu olgular yanlış pozitiflik nedenleri açısından değerlendirildiğinde karşımıza çıkan sonuçlar; 5'inin erken ve 2'sinin ileri evre olduğu, hepsinde PET1 sonucunun Deauville 4 olduğu ve PET2'nin biri hariç hepsinde negatif saptanmış olduğu idi. Olguların birinde enfeksiyona ikincil artmış FDG tutulumu düşünülmüştü. Yanlış pozitifliğin ön planda erken evre olgularda görülmesi, interim PET'in duyarlılığının erken evrede daha düşük olduğunun gösterildiği önceki çalışmalarla uyumludur (79,90,91). PET1'in negatif olduğu 55 olgunun ise 8'inde progresyon görülmüş ve yanlış negatiflik nedenleri açısından değerlendirildiklerinde; 5'inin erken ve 3'ünün ileri evre olduğu, 6'sının Deauville 3 ve 2'sinin Deauville 2 olduğu görülmüştü. Olguların 2'sinde geç dönemde (>3 yıl) nüks görülmüştü. Sonuçlar, yanlış negatiflik oranının Deauville skorlamasının negatif-pozitif sınırı ile ilişkili olabileceğini düşündürse de, önceki çalışmalarda Deauville 3 HL hastalarının da standart tedaviyle tedavi sonunda iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (75). Çalışmamızda



PET1'de Deauville 3 saptanıp tedavi sonunda tam yanıt elde edilmiş olan hasta sayısı 23'tü (%85,2) ve 28,5 aylık ortanca takip süresinde bu 23 hastanın sadece 3'ünde nüks görülmüştü.

Çalışmanın sonucunda progresyon üzerine etkili olabilecek faktörler karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde, yalnızca interim PET sonucu ve B semptomunun anlamlı bağımsız prognostik değeri olduğu görüldü. 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları PET1 negatifliğinde %88,1 iken pozitiflikte %47,6 ( $p < 0,01$ ) ve B semptomu yokluğunda %96,7 iken varlığında %67,0 ( $p=0,04$ ) olarak saptandı. İnterim PET için pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, duyarlılık ve özgüllük sırası ile; %57,1, %85,5, %50 ve %88,7 olarak saptandı. Hutchings ve arkadaşları tarafından yapılan ve 85 HL hastasının dahil edildiği çalışmada; 2-3 kür ABVD sonrası PET'in pozitif olduğu hastalarda, negatif olanlara göre, 2 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu (sırası ile %46 ve %97) bildirilmiştir (77). Gallamini ve arkadaşlarının 260 HL hastasını dahil ettikleri çalışmada ise bu fark daha da belirgin olarak (sırasıyla %13 ve %95) bildirilmiş ve ek olarak bu çalışmada interim PET'in prediktif değerinin, ileri evre hastalarda yaygın olarak kullanılmakta olan IPS'e göre de üstün olduğu gösterilmiştir (33). Çalışmamızda, 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları IPS 0-2 ve IPS 3-7 olgularda sırası ile %90,9 ve %67,3 saptanmış olup, progresyonsuz sağkalım ile IPS grupları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır ( $p=NS$ ). Ek olarak 2 yıllık progresyonsuz sağkalım; IPS 0-2 olup PET1'i negatif olan olgularda %90,9 iken, IPS 3-7 olup interim PET1'i pozitif olan olanlarda ise %25 olarak saptanmıştır ( $p<0,01$ ). 360 ileri evre HL hastasının dahil edildiği meta-analizde; 2-3 kür ABVD sonrasında yapılan interim PET'in duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile, %81 ve %97 olarak bildirilmiştir (78). Çalışmamızda progresyonsuz sağkalımın, önceki çalışmalara göre; interim PET'in negatif olduğu olgularda daha düşük ve interim PET'in pozitif olduğu olgularda daha yüksek saptanmış olmasında, muhtemelen hasta sayımızın az ve takip süremizin görece kısa olması, ileri evre hastalarda yüksek riskli olguların çoğunlukta (%64,5'unda IPS 3-7) olması ve *bulky* hastalık oranının (%11,6) ise düşük olması etkili olmuş olabilir.

PET'in prognostik değerine dair çoğu veri, ABVD tedavisi alan ileri evre HL hastalarının çalışmalarına aittir. Her evreden (evre I-IV) HL hastalarının dahil edildiği bir meta-analizde interim PET için, yüksek negatif prediktif değer (%93) ile birlikte orta düzeyde duyarlılık (%67-71) saptanmış ve risk faktörlerini taşımayan erken evre hastalarda, interim PET'in pozitif prediktif değerinin ve buna bağlı olarak da duyarlılığın daha düşük olduğu bildirilmiştir (79). Rigacci ve arkadaşları tarafından 246 erken evre HL hastasının dahil edildiği çalışmanın sonuçlarına göre; interim PET için pozitif ve negatif prediktif değerler sırası ile %53

ve %95 olarak, duyarlılık, özgüllük ve doğruluk ise sırası ile %65,5, %92 ve %89 olarak saptanmıştır (90). Bizim çalışmamızda duyarlılığın düşük saptanmasında da (pozitif prediktif değer %57,1 ve duyarlılık %50), erken evre hasta sayısının ileri evre olgulara göre daha fazla olması bir neden olmuş olabilir.

Çalışmamızı yaparken; progresyon riski yüksek hasta grubunun daha iyi tanımlanması için, erken ve ileri evre hastaları ayrı ayrı değerlendirdik. Buna göre; erken evre hastalarda, PET1'in negatif olduğu 30 olgudan 25'inde (%84), 26 aylık ortanca takip süresi (10-58 ay) boyunca yanıt sürerken, 2 olguda nüks ve birinde progresyon saptanmış ve 2 hastada da birinci basamak tedaviye yanıt alınamamıştı. PET1'in pozitif olduğu 8 olgunun ise, 5'inde (%62,5), 24 aylık ortanca takip süresince (6-52 ay) yanıt korunmuş ve 3 hastada ise ilk seri tedaviye yanıt alınamamıştı. Her ne kadar erken evre hastalarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları, interim PET negatifliğinde %90 ve interim PET pozitifliğinde ise %62,5 olarak saptanmış olsa da interim PET sonucu pozitif ve negatif olan hasta grupları arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p=0,06$ ). Barnes ve arkadaşlarının yaptığı ve 96 *non-bulky* sınırlı evre (evre I ve *non-bulky* evre II) HL hastasının dahil edildiği çalışmada; 4 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları, interim PET'in negatif olduğu grupta %91 ve pozitif olduğu grupta ise %87 saptanmış ve sınırlı evre hastalıkta, interim PET sonucu ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (91). Zinzani ve arkadaşlarının, 147'si erken ve 157'si ileri evre toplam 304 HL hastasının dahil edildiği çalışmasının sonuçlarına göre ise; erken evre hastalardan interim PET'i negatif olanların, takip süresi boyunca, %97,6'sında yanıt sürerken, interim PET'in pozitif olduğu olguların %21'inde yanıtın devam ettiği bildirilmiş ve erken evre hastalarda 9 yıllık progresyonsuz sağkalım, interim PET negatiflik ve pozitifliğinde sırası ile %94,7 ve %31,3 ( $p<0,0000$ ) olarak saptanmıştır. Sonucun bu alanda daha önce bildirilenlerden farklı olması, erken evre hasta sayısının fazla olması ve erken-ileri evre hasta popülasyonun dengeli dağılımı ile ilişkilendirilmiştir (92).

İleri evre olgularda ise; 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları, PET1 negatifliğinde %86,1 ve PET1 pozitifliğinde ise %25 olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,01$ ). Zinzani ve arkadaşlarının çalışmasında; ileri evre hastalarda 9 yıllık progresyonsuz sağkalım, interim PET negatiflik ve pozitifliğinde sırası ile %88,6 ve %28,7 ( $p<0,0000$ ) ve Gallamini ve arkadaşlarının çalışmasında da 3 yıllık progresyonsuz sağkalım; interim PET negatiflik ve pozitifliğinde sırası ile %95 ve %28 ( $p<0,0001$ ) olarak bildirilmiştir (76,92). Bu bulgulara ek olarak, çalışmamızda ileri evre hastalarda erken evre olgulardan farklı olarak,

cinsiyet ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı istatistiksel ilişki tespit edildi ( $p=0,01$ ). İleri evre 31 hasta, kadın ve erkek hastalar için ayrı ayrı incelendiğinde; olguların 14'ü kadın ve 17'si erkekti. Kadınların 10'u (%71,4) ve erkeklerin 10'u (%58,8) yüksek riskli (IPS 3-7) idi. Ortanca yaş, kadınlarda 39 (18-81 yaş) ve erkeklerde 37 (19-75 yaş) idi. Ortanca takip süreleri her iki grupta benzerdi. Kadınların 6'sında (%42,9) ve erkeklerin ise 1'inde (%5,9) progresyon görülmüştü ve progresyon saptanan 6 kadın hastanın, 2'si nüks ve 4'ü primer dirençli idi.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bir diğer sonuca göre, erken evre 38 hastanın 28'inde tedavi sonu PET negatif saptanmış ve bunların da 25'inde (%89) 26,5 aylık ortanca takip süresinde (6-58 ay) yanıt sürmüştü. PET2'nin pozitif saptandığı 10 olgunun ise 4'ünde (%40) yanıt devam etmişti. PET2'nin negatif ve pozitif olduğu olgularda progresyonsuz sağkalım sırası ile %96,3 ve %50 saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,01$ ) idi. Benzer şekilde, Barnes ve arkadaşlarının çalışmasında da, progresyonsuz sağkalım, tedavi sonu PET pozitifliğinde %54 ve negatiflikte %94 olarak bildirilmiştir ( $p<0,0001$ ) (91). Gerek bizim çalışmamızın gerekse literatür verisinin desteklediği bulgular ışığında, erken evre hastalarda tedavi sonu PET sonucunun progresyonsuz sağkalımın öngörüsünde değerli olduğunu söyleyebiliriz.

Hutchings ve arkadaşlarının çalışmasında, az sayıdaki tedavi sonu PET üzerinden yapılan değerlendirme ile tedavi sonu PET'in ek prognostik değer taşımayabileceği sonucuna varılmıştır (77). Çalışmamıza dahil edilen 69 hastanın tamamında tedavi sonu PET mevcuttu. Şekil 7'de verilmiş olan sonuçlara göre; prognoz, hem PET1 hem de PET2'si pozitif olan hastalarda en kötü (%87,5 oranında progresyon) olduğu görülmektedir. PET1'in negatif ve PET2'nin pozitif olduğu olguların ise %42,9'unda progresyon saptanmıştır.

Ayrıca Hutchings ve arkadaşlarının çalışmasında, interim PET'in prediktif değeri erken ve ileri evre hastalar için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, interim PET'i pozitif olan erken evre hastaların çoğunun takip süresi boyunca remisyonda kaldığı ve ileri evre hastaların ise hepsinin 2 yıl içinde nüks ettiği saptanmış. Bu farklılık, ileri evre hastalarda interim PET'te negatiflik elde edilememesinin prognoz açısından erken evre hastalara kıyasla daha önemli olduğunu düşündürebilir ve ileri evre hastalarda interim PET sonucuna göre erken tedavi değişikliği olasılığını gündeme getirebilir (77). Benzer olarak çalışmamızda da PET1'in pozitif olduğu 8 erken evre hastanın 3'ünde (%37,5) (ortanca takip süresi 24 ay; 6-52 ay) ve 6 ileri evre hastanın da 4'ünde 28 aylık ortanca takip süresinde (10-68 ay) progresyon görülmüş ve PET1'in pozitif olduğu ileri evre hastalarda 2 yıllık progresyonsuz sağkalım %25 olarak saptanmıştır. Bu

sonuca göre; ileri evre hastalarda, interim PET pozitifliğinin kötü prognozla yakından ilişkili olduğu aşıkardır.

Geriye dönük olarak olguları değerlendirdiğimiz çalışmamızda, genellikle interim PET sonucuna göre tedavi değişikliğine gidilmemiş olduğu görüldü. Sadece bir hastada 4 kür bendamustin sonrası PET sonucu Deauville 5 saptanmış ve tedaviye BV ile devam edilmiş ve bir hastada da 4 kür ABVD sonrası PET'te Deauville 4 saptanmış, bunun üzerine hastaya 1 kür ABVD daha verilmiş ancak dirençli hastalık için klinik şüphenin de olması nedeni ile sonrasında hasta için allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyon kararı alınmıştı. PET1 sonucu Deauville 4 olup tedavi değişikliğine gidilmemiş ve toplamda 6 kür ABVD (birinde ilave IFRT) uygulanmış olan 6 (%43) olguda (2'si ileri ve 4'ü erken evre) ise tedavi sonunda tam yanıt elde edilmiş ve bu hastalarda 26,5 aylık ortanca takip süresinde de yanıt korunmuştu. Erken evre *favorable* ve erken evre *unfavorable* hastaların dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada, interim PET pozitif hastalarda 2 kür ABVD ardından tedaviye IFRT öncesinde 2 kür *escalated* BEACOPP ile devam edilmesi halinde nüks oranlarının azaldığı (interim PET pozitif olgularda, ABVD+IFRT ve ABVD+BEACOPP+IFRT için 5 yıllık progresyonsuz sağkalım sırası ile %77,4 ve %90,6) gösterilmiştir (43). İleri evre hastalıkta ise bu alanda yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamasıyla birlikte günümüzde önerilen, interim PET'te negatiflik elde edilememesi halinde tedaviye 4 kür BEACOPP ya da 4 kür ABVD seçeneklerinden biri ile devam edilmesidir (3). Bizim çalışmamızda, 38 erken evre hastanın 8'inde PET1 Deauville 4 saptanmış ve 7'sinde mevcut tedaviye devam edilerek 6 kür kombinasyon kemoterapisi uygulanmış olup, bunların 4'ünde (%57,1) ilk seri tedavi sonunda tam yanıt elde edilmiş ve bu hastalarda, 24 aylık ortanca takip süresinde de yanıt korunmuştu.

HL hastalarında, ilk 1 yıl içinde gerçekleşen erken nüksün, geç nükse göre daha kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer sonuç da, interim PET'in negatif olduğu hastalarda ortalama nüks süresinin 17,6 ay ve interim PET'in pozitif olduğu hastalarda ise 3,4 ay olarak saptanmış olmasıydı. Hutchings ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların ortalama nüks süreleri, interim PET negatiflik ve pozitifliğinde sırası ile, 24,3 ay ve 9 ay olarak bildirilmiştir (77).

Genel sağkalım açısından hastalarımızı değerlendirdiğimizde, ileri evre olgularda erken evreye göre, kadınlarda erkeklere göre,  $\geq 45$  yaşta <45 yaşa göre ve interim PET'i pozitif olanlarda negatif olanlara göre genel sağkalımın daha düşük olduğunu gördük. Ölen olguların 3'ü de kadın olup, biri (tanı anında yaşı 49) primer dirençli hastalık ile takip edilmekte iken tanıdan 23 ay sonra akciğer enfeksiyonu nedeniyle, bir diğeri (tanı anında yaşı 74) progresif

hastalıkla takipli iken tanıdan sonraki 18. ayda febril nötropeni nedeni ile ölmüştü. Kaybedilen son olgu ise (tanı anında yaşı 80); kısmi yanıtı olarak takip edilmekte iken, tanıdan sonraki 43. ayda ölmüştü ve ölüm nedeni bilinmemekte idi. Tüm hastalar, kadın ve erkek için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, kadınlarda ileri yaş olgu sayısının (kadınlarda >60 yaş 9 hasta ve erkeklerde >60 yaş 2 hasta) daha fazla olduğu görülmekte idi. Kadınlarda genel sağkalım yüzdesinin daha düşük olması, bu hastaların erkeklere göre daha ileri yaşta olmaları ve olası eşlik eden hastalıkların fazla olması ile ilişkili olabilir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tedavi başarısının yıllar içinde artmakta olduğu HL'da, tedavi ile ilişkili toksisite ve uzun dönem istenmeyen etkiler sorun yaratabilmektedir. Çeşitli serilerde; 15-20 yıllık takipten sonra ikincil habis hastalıklar ve kardiyak nedenli ölümlerin lenfoma ilişkili ölümleri aştığı bildirilmiştir. Bu nedenle etkin bir tedavi uygulanırken görülebilecek yan etkilerin de en aza indirilmesi amaçlanmalıdır. Ek olarak; birinci basamak tedaviye yanıtızlık ya da erken dönemde remisyon kaybı, kötü prognozla ilişkilidir ve uzun dönem sağkalım şansının artırılabilmesi için, bu hastaların erken tanınması önemlidir.

ABVD kombinasyon kemoterapisi (ilave radyoterapi olsun ya da olmasın), HL olgularının yaklaşık %80'inde yeterli yanıtı sağlamakta ve günümüzde bu hastaların tedavisinde en çok tercih edilen tedavi rejimi olma özelliğini sürdürmektedir. Bununla birlikte, olguların %5-10'u başlangıç tedavisine dirençli olabilmekte ve ayrıca hastaların %10-30'unda nüks görülebilmektedir. Progresyon riskinin yüksek olduğu bu hasta grubunun erken tanınabilmesi, uzun dönem sağkalım şansının artırılması için önemlidir. Tedavide erken dönemde yapılan interim PET, HL'da progresyonsuz sağkalımın kesin ve bağımsız bir belirleyicisi olup HL hastalarında uzun süreli remisyon ve progresyonsuz sağkalımın erken tahmini için güvenilir bir yöntemdir.

İnterim PET sonucunun hastalık evresi ve risk grupları ile birlikte değerlendirilmesi neticesinde, nüks riski yüksek ve daha yoğun tedaviler için aday olabilecek hastalar belirlenebilir. Pozitif interim PET, ileri evre HL'da progresyonu yüksek oranda öngörür. Bu hastalarda interim PET'te negatiflik elde edilememesi halinde, daha yoğun tedavilere geçilmesi seçeneği gündeme gelebilir. Erken evre olgularda ise interim PET'in prediktif değerinin ileri evre olgulara göre daha düşük olabilmesi nedeni ile, bu hastaların gereksiz artmış toksisiteye maruz bırakılma riski de göz önünde bulundurularak tedavi yoğunlaştırılması kararı için aceleci davranılmamasının yanlış olmayacağı görülmektedir.

İnterim PET için en uygun zaman ve erken dönemde tedavi değişikliği, tedavi süresinin kısaltılması ya da radyoterapinin atlanması gibi değişiklikler için ise, prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hodgkin T (1832) On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 17:68–114.
2. Judith A. Ferry. Thomas Hodgkin and Hodgkin Lymphoma *Journal of Hematopathology*. September 2014, Volume 7, Issue 3, pp 123-138.
3. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement\_4, October 2018, Pages iv19–iv29.
4. Stephen M. Ansell, MD, PhD. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, November 2015 Volume 90, Issue 11, Pages 1574-1583.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.
6. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al: ABVD in the treatment of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 19:38-44, 1992 (suppl).
7. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327:1478-1484, 1992.
8. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al: Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 21:607-614, 2003.
9. Tesch H, Sieber M, Diehl V: Treatment of advanced stage Hodgkin's disease. *Oncology* 60: 101-109, 2001.
10. Diehl V, Behringer K: Could BEACOPP be the new standard for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma (HL)? *Cancer Invest* 24:713717, 2006.
11. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long-term cause specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003;21:3431–3439.
12. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol*. 2002;20:2101–2108.
13. Gobbi PG, Zinzani PL, Brogna C, et al. Comparison of prognostic models in patients with advanced Hodgkin's disease. *Cancer*. 2001;91:1467–1478.

14. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2010 Sep;51(9):1337-43.
15. Rankin SC. Assessment of response to therapy using conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(suppl 1):S56–S64.
16. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009 Aug;50(8):1257-60.
17. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13 Suppl 4:147-52.
18. 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.
19. 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 Oct 31;48(5):1013-1023.
20. Mueller N, Evans A, Harris NL et al. Hodgkin's disease and Epstein–Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 689–695.
21. Glaser SL, Lin RJ, Stewart SL et al. Epstein–Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int J Cancer* 1997; 70: 375–382.
22. Zarate-Osorno A, Roman LN, Kingma DW et al. Hodgkin's disease in Mexico. Prevalence of Epstein–Barr virus sequences and correlations with histologic subtype. *Cancer* 1995; 75: 1360–1366.
23. Brousset P, Chittal S, Schlaifer D 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: 1781–1786.
24. Lindelof B, Eklund G. Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site. *Lancet* 2001; 358: 1696–1698.
25. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.



26. de Jong PA, van Ufford HM, Baarslag HJ, de Haas MJ, Wittebol SH, Quekel LG, de Klerk JM. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Mar;192(3):745-53.
27. Subocz E, Hałka J, Dziuk M. The role of FDG-PET in Hodgkin lymphoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(2):104-114.
28. Gaudio F, Pedote P, Asabella AN, et al. Extralymphatic Disease Is an Independent Prognostic Factor in Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Jun;18(6):e261-e266.
29. Cheson BD: Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 29:18441854, 2011.
30. Dirk Hasenclever, Ph.D., Volker Diehl, M.D., James O. Armitage, David Assouline, Magnus Björkholm, Ercole Brusamolino, George P. Canellos, Patrice Carde, Derek Crowther, David Cunningham, Houchingue Eghbali, Christophe Ferm, et al., for the International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Eng J Med* 1998; 339:1506-1514.
31. 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; 339:1506.
32. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. *J Clin Oncol* 2012; 30:3383.
33. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, 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 Aug 20;25(24):3746-52. Epub 2007 Jul 23.
34. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015 Aug;170(3):356-66.
35. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood*. 2018 Sep 6;132(10):1013-1021. doi: 10.1182/blood-2018-01-827246. Epub 2018 Jul 26.

36. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. 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 Jul 15;94(2):429-33.
37. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol*. 1999 Oct;10(10):1181-4.
38. Brusamolino E, Lazzarino M, Orlandi E, et al. Early-stage Hodgkin's disease: long-term results with radiotherapy alone or combined radiotherapy and chemotherapy. *Ann Oncol*. 1994;5 Suppl 2:101-6.
39. Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3495–3502.
40. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916–1927.
41. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640–652.
42. Andre MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1786–1794.
43. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3601-8. Epub 2003 Aug 11.
44. Eich HT, Diehl V, Görge H, Pabst T, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial.
45. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:1598–1607.

46. Longo DL, Duffey PL, Young RC, et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol.* 1992 Feb;10(2):210-8.
47. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. *J Clin Oncol.* 1996 May;14(5):1421-30.
48. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, et al. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4227-33.
49. Diehl V, Sieber M, Ruffer U, Lathan B, et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 1997 Feb;8(2):143-8.
50. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hodgkin Lymphoma. Version 3.2018-April 16, 2018.
51. Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374: 2419–2429.
52. Press OW, Li H, Schöder H et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2020–2027.
53. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM et al. Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: final results of the phase II part of the HD0801 study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1376–1385.
54. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 943–952.
55. Younes A, Connors JM, Park SI, Fanale M, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2013 Dec;14(13):1348-56.
56. Josting A, Kätay I, Rueffer U, Winter S, et al. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem

- cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dex-BEAM). *Ann Oncol*. 1998 Mar;9(3):289-95.
57. Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):534-45.
58. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1853–1862.
59. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD et al. Normalization of preASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119: 1665–1670.
60. Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183–2189.
61. Chen R, Gopal AK, Smith SE et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128: 1562–1566.
62. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2125–2132.
63. Sally F. Barrington, Kent Friedman. *PET/MRI in Oncology*. pp 373-400.
64. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9: 1117-22.
65. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, et al. 2-Fluorine-18-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.
66. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86: 266-73.
67. Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skorzak A, et al. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed

- tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 377-82.
68. Naumann R, Beuthuen-Baumann B, Reiss A, 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: 620-5.
  69. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 482-9.
  70. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol* 2007; 86: 897-903.
  71. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104: 1066-74.
  72. Wu LM, Chen FY, Jiang XX, et al. 18F-FDG PET, combined FDG-PET/ CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012; 81: 303-11.
  73. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. Systemic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol* 2014; 25: 921-7.
  74. Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill 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: 1064-71.
  75. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, 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: 683-90.
  76. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, 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: 1107-13.

77. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 1160-8.
78. Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systemic review. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1906-14.
79. Ziakas PD, Poulou LS, Voulgarelis M, et al. The Gordian knot of interim 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for Hodgkin lymphoma: a meta-analysis and commentary on published studies. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 2166-74.
80. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999.
81. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, et al. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006; 91: 522-9.
82. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. 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: 571-8.
83. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, et al. Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after firstline therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1415-21.
84. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. 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: 3989-94.
85. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 116: 4934-7.
86. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, 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: 1646-52.

87. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al: Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 14:123-130, 2003.
88. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):52-9.
89. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):475-81.
90. Rigacci L, Puccini B, Zinzani PL, et al. The prognostic value of positron emission tomography performed after two courses (INTERIM-PET) of standard therapy on treatment outcome in early stage Hodgkin lymphoma: A multicentric study by the fondazione italiana linfomi (FIL). *Am J Hematol*. 2015 Jun;90(6):499-503.
91. J. A. Barnes, A. S. LaCasce, K. Zukotynski, D. Israel, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*, Volume 22, Issue 4, April 2011, Pages 910–915.
92. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan;39(1):4-12.