TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HODGKIN LENFOMA HASTALARINDA F-18 FDG PET/BT'DEN ELDE EDİLEN METABOLİK - VOLUMETRİK ve RADYOMİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. GİZEM KÖROĞLU

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ 2025



T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

HODGKIN LENFOMA HASTALARINDA F-18 FDG PET/BT'DEN ELDE EDİLEN METABOLİK - VOLUMETRİK ve RADİOMİC PARAMETRELERİN PROGNOZU ÖNGÖRME PERFORMANSI

DR. GİZEM KÖROĞLU

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. GÖZDE DAĞLIÖZ GÖRÜR

ETİK KURUL ONAY TARİHİ VE PROJE NUMARASI: 21.11.2024-2024/458

KOCAELİ 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER v

KISALTMALAR DİZELGESİ vi

ÇİZİMLER DİZELGESİ viii

TABLOLAR DİZELGESİ ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Epidemiyoloji ve Etyolojik Özellikler 3

2.2. Biyoloji ve Histopatolojik Sınıflama 4

2.2.1. Morfoloji 6

2.1.1.1. Nodüler Sklerozan Tip Hodgkin Lenfoma 6

2.1.1.2. Miks Sellüler Tip Hodgkin Lenfoma .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

2.1.1.3. Lenfositten Zengin Tip Hodgkin Lenfoma 6

2.2.1.4. Lenfositten Fakir Tip Hodgkin Lenfoma 7

2.2.1.5. Nodüler Lenfosit Predominant Tip Hodgkin Lenfoma 7

2.2.2 İmmünfenotip 7

2.2.2.1. Klasik Hodgkin Lenfoma 7

2.2.2.2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma 8

2.3. Klinik - Tanı 11

2.4. Evreleme, Risk Değerlendirmesi ve Prognoz 12

2.4.1. Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri 12

2.4.2. PET/BT 13

2.4.3. Evreleme ve Risk Değerlendirmesi 17

2.5. Tedavi 26

2.5.1. Erken Evre Klasik Hodgkin Lenfoma Tedavisi 28

2.5.2. İleri Evre Klasik Hodgkin Lenfoma Tedavisi 29

2.5.3. Yaşlı Hastalarda Klasik Hodgkin Lenfoma Tedavisi ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

2.5.4. Relaps ve Refrakter Klasik Hodgkin Lenfoma Tedavisi…… 31

2.5.5 OKİT Öncesi Kurtarma Krmoterapisi Rejimleri……33

2.5.6. Radyoterapi……...33

2.5.7. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma Tedavisi…….34

2.6. Yapay Zeka - Radyomik Analizi…… ……....34

2.6.1. Radyomiks…….35

3. GEREÇ VE YÖNTEM……41

3.1. Hasta Popülasyonunun Seçimi…….……41

3.2. Veri Toplama Gereçleri 42

3.3. [^{18}F] FDG PET/BT Görüntüleme Protokolü……..…….43

3.4. Doku Analizi Protokolü .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

3.5. İstatiksel Yöntem .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

4. BULGULAR .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

4.1. Demografik ve Klinikopatolojik Tanımlayıcı Bulgular 49

4.2. [^{18}F]FDG PET/BT Bulguları..... 53

4.3. Sağkalım Analizi..... 60

5. TARTIŞMA .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

6. SONUÇ VE ÖNERİLER…….……84

7. ÖZET……...86

8. ABSTRACT…….87

9. EKLER…….88

10. KAYNAKÇA…….……98

TEŞEKKÜRLER

Tez sürecim ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, vaktini ve anlayışını hiçbir zaman benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Gözde DAĞLIÖZ GÖRÜR' e,

Asistanlık sürecim boyunca ihtiyacım olan her alanda bilgilerine danışabildiğim, zamanını ve tecrübelerini paylaşmaktan mutluluk duyan, insani ve ahlaki değerleriyle örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Hakan DEMİR' e,

Eğitim sürem boyunca klinik bilgi ve deneyimini istekle aktaran, fikirleriyle yön vererek akademik sürecime yaptığı katkılardan dolayı değerli hocam Prof. Dr. Serkan İŞGÖREN' e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve çalışma arkadaşından çok bana yoldaş olan, eğitim sürecim boyunca benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte gülüp birlikte ağladığımız sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Oğuzhan SÖZEN, Dr. Yunus ÇÖKERDENOĞLU ve Uzm. Dr. Şevket ZORLU' ya,

Her zaman bana sevildiğimi ve sayıldığımı hissettiren, nazımı çeken ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim Nükleer Tıp Anabilim dalındaki tüm mesai arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgi ve destekleri ile yanımda olan, bu günlere gelmemi sağlayan annem Mine KURU, babam Hüseyin KURU ve kardeşim Dr. İbrahim Taha KURU' ya,

Her türlü stresime, üzüntüme, sevincime, başarıma ortak olan her zaman desteğini hissettiğim biricik eşim, yol arkadaşım Uzm. Dr. Erdem KÖROĞLU' na ve varlığıyla hayatıma büyük bir mutluluk ve anlam katan biricik oğlum Mete'ye,

Tüm kalpten duygularımla teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

KISALTMALAR DİZELGESİ

AUC : Eğri altında kalan alan *(Area Under the Curve)*

[18F]-FDG : 2-[18 F]floro-2-deoksi-D-glikoz

DS : Deauville Skoru

DICOM : *Digital Imaging and Communications in Medicine*

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü *(WHO - World Health Organization)*

EFS : Olaysız Sağkalım *(Event Free Survival)*

EORTC : Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Teşkilatı *(European Organization for the Research and Treatment of Cancer)*

EBV : Ebstein-Barr Virüs

GLDZM : Gri Seviye Mesafe Bölgesi Matrisi *(Gray Level Distance Zone Matrix)*

GLRLM : Gri Seviye Çalışma Uzunluğu Matrisi *(Gray Level Run Length Matrix)*

GLSZM : Gri Seviye Boyut Bölgesi Matris *(Gray Level Size Zone Matrix)*

GLCM : Gri Seviye Eş zamanlı Oluşum Matrisi *(Gray Level Co-occurrence Matrix)*

GLUT : Glukoz Taşıyıcı *(Glucose Transporter)*

GC : Germinal Merkez

HLA : İnsan Lökosit Antijenleri *(Human Leukocyte Antigen)*

HHV 6 : *Human Herpes Virus tip 6*

HIV : İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü

HRS : Hodgkin/Reed Sternberg

HL : Hodgkin Lenfoma

iPET/BT : İnterim Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

IPS : Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi *(International Prognostic Score)*

JAK-STAT : Janus Kinaz Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatör *(Janus Kinaz-Signal Transducer and Activator of Transcription)*

L&H : Lenfosit-Histiyositik Hücre Varyantları

LMP-1 : Latent Membran Protein-1

LOR : Tepki Hattı *(Line of Response)*

LIFEx : Lokal Görüntü Özellik Çıkartma *(Local Image Feature Extraction)*

MMR : Mediasten kitle oranı

MTR : Mediasten toraks oranı

MTV : Metabolik Tümör Hacmi *(Metabolic Tumor Volume)*

NGLDM : Komşuluk Gri Seviye Fark Matrisi *(Neighborhood Gray Level Difference Matrix)*

NLPHL : Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

NCCN : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı *(National Comprehensive Cancer Network)*

NCIC : Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü *(National Cancer Institute Canada*)

NF-Kb : Nükleer Faktör Kappa B

OS : Genel Sağkalım *(Overall Survival)*

PACS : Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri

PERCIST : Solid Tümörlerde Pozitron Emisyon Tomografisi Yanıt Kriterleri *(PET Response Criteria in Solid Tumors)*

PET/BT : Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

PD-L1/2 : Programlanmış Ölüm Ligand 1 ve 2 *(Programmed Death-Ligand 1-2)*

RECIL : Lenfomada Yanıt Değerlendirme Kriterleri *(Response Evaluation Criteria in Lymphoma)*

RECIST : Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri *(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)*

ROI : İlgi Alanı *(Region of Interest)*

SUV : Standart Alım Değeri *(Standardized Uptake Value)*

SUVmax : Maksimum Standardize Alım Değeri *(Maximum Standardized Uptake Value)*

SUVmean : Ortalama Standardize Alım Değeri *(Mean Standardized Uptake Value)*

SUVmin : Minimum Standardize Alım Değeri *(Minimum Standardized Uptake Value)*

SUVpeak : Tepe Standart Alım Değeri *(Peak Standardized Uptake Value)*

TART : Tutulu Alan Radyoterapisi

TLG : Toplam Lezyon Glikolizisi *(Total Lesion Glycolysis)*

TOF : Uçuş Zamanlı *(Time of Flight)*

OKİT : Otolog Kök Hücre Transplantasyonu

YZ : Yapay Zeka *(Artificial Intelligence - AI)*

ÇİZİMLER DİZELGESİ

Şekil 1. Reed-Sternberg Hücreleri ve Varyantları 5
Şekil 2. Nodüler Sklerozan Alt Tip Hematoksilen Eozin Kesitleri 10
Şekil 3. Nodüler Lenfosit Predominant Tip Hematoksilen Eozin Kesitleri 10
Şekil 4. Mikst Hücreli Alt Tip Hematoksilen Eozin Kesitleri 10
Şekil 5. Anhilasyon Fotonlarının Oluşumu ve PET Dedektörlerinde Algılanması 15
Şekil 6. Radyomik - Görüntü İşleme Şeması 37
Şekil 7. a) Örnek Yarı Otomatik Segmentasyon Görüntüsü SUV 2.5 Eşik Değer İçin….44
Şekil 7. b) Örnek Yarı Otomatik Segmentasyon Görüntüsü SUV 4.0 Eşik Değer İçin…..45
Şekil 7. c) Örnek Yarı Otomatik Segmentasyon Görüntüsü SUVmax %40 Eşik Değer….46
Şekil 8. Segmentasyonda Belirlenen Parametreler 46
Şekil 9. Hastaların Evrelere Göre Dağılım Yüzdesi……51
Şekil 10. Genel Sağkalım 61
Şekil 11. Olaysız Sağkalım 61
Şekil 12. Başlangıç Evresinin Olaysız Sağkalım ile İlişkisi.....63
Şekil 13. Başlangıç Evresinin Genel Sağkalım ile İlişkisi 64
Şekil 14. Risk Faktörlerinin Sağkalıma Etkisi 64

TABLOLAR DİZELGESİ

Tablo 1. Hodgkin Lenfoma Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflandırması 9

Tablo 2. En Sık Kullanılan PET Radyonüklidleri .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 3. SUV Formülü 17

Tablo 4. Hodgkin Lenfoma - Ann Arbor Evrelemesi 18

Tablo 5. Evre 1-2 HL'da farklı grupların olumsuzluk faktörleri 21

Tablo 6. Evre 3-4 HL'da Uluslararası Prognostik Skor (IPS) 22

Tablo 7. Deauville Skorlaması..... 23

Tablo 8. Tedavi Yanıt Değerlendirme Kriterleri – Lugano Kriterleri (2014).....25

Tablo 9. RECIL Kriterleri – (Response Evaluation Criteria in Lymphoma).....17

Tablo 10. Hodgkin Lenfoma Kemoterapi Rejimleri..... 27

Tablo 11. Hodgkin Lenfoma Tedavi Algoritması 32

Tablo 12. Sık Kullanılan Radyomiklerin Tanımı 40

Tablo 13. Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri 42

Tablo 14. LIFEx Programı ile Elde Edilen Konvansiyonel, Histogram-şekil temelli ve Doku Analizi Parametreleri.....47

Tablo 15. Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Göre Dağılımı .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 16. Cinsiyete Göre Tedaviye Yanıt Dağılımı .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 17. Başlangıç Evresine Göre Tedaviye Yanıt Dağılımı ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 18. Risk Gruplarına Göre Tedavi Yanıt Dağılımı**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 19. Evreleme PET/BT Metabolik ve Volümetrik Parametrelerinin DS ile İlişkisi .....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 20. DS Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreler 54

Tablo 21. DS Tahmininde Anlamlı Bulunan Doku Parametrelerinin ROC Analizi Sonuçları..... 55

Tablo 22. Erken ve İleri Evre Hastalıkta Metabolik Volümetrik Parametrelerin Karşılaştırılması 55

Tablo 23. Metabolik Volümetrik Parametrelerin Risk Gruplarını Ayırma Gücü..... 56

Tablo 24. a) Gruplar DS:1-2 ve DS:3-4-5 Şeklinde Ayrıldığında Eşik SUV 2.5 ile DS' unu Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri 57

Tablo 24. b) Gruplar DS:1-2 ve DS:3-4-5 Şeklinde Ayrıldığında Eşik SUV 4.0 ile DS' unu

Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri 58
Tablo 24. c) Gruplar DS:1-2 ve DS:3-4-5 Şeklinde Ayrıldığında Eşik SUVmax %40 ile DS'unu Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri 59-60
Tablo 25. Progresyon, Nüks ve Ölümü Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri 62
Tablo 26. Olaysız Sağkalımı Öngörmede Anlamlı Bulunan Parametrelerin ROC analizi sonuçları 62
Tablo 27. Genel Sağkalımı Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri ... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
Tablo 28. Genel Sağkalımı Öngörmede Anlamlı Bulunan Parametrelerin ROC Analizi Sonuçları 66
Tablo 29. DS 1,2,3 Grubu İçinde Progresyon, Nüks ve Ölümü Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri 67
Tablo 30. DS 1,2,3 Grubu içinde Genel Sağkalımı Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri 68
Tablo 31. DS 1-2 Grubu İçinde Progresyon, Nüks ve Ölümü Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri 69
Tablo 32. DS 1-2 Grubu İçinde Genel Sağkalımı Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri 70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hodgkin lenfoma (HL), ilk olarak 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından genç erişkinlerde görülen, servikal lenf nodlarında büyüme, kilo kaybı , ateş görülen ve ölüme yol açan bir hastalık olarak tanımlanmıştır.[1]

Klasik Hodgkin lenfoma, gelişmiş ülkelerde yılda 100.000 kişide 2-3 vaka insidansı olan lenfatik sistemin kötü huylu tümörüdür.[1] En sık genç erişkinlerde 20-40 yaşları arasında görülürken, görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir artış gösterir. En sık klasik HL (cHL) alt tipi (%95) görülürken daha az olarak Nodüler Lenfosit Predominant HL (NLPHL) alt tipi görülür (%5).[2]

Tanı için eksizyonel biyopsi tercih edilmektedir. Anatomik evreleme için Ann Arbor Evreleme sistemi halen kullanılmakla beraber evre; tedavi öncesi risk sınıflandırması ve tedavi seçimi için giderek daha fazla kullanılan prognostik indekslerin yalnızca bir bileşeni haline gelmiştir.[3]

Hodgkin lenfoma hastalarında optimal tedavinin belirlenmesinde, hastalığın histolojik özellikleri , hastalığın evresi , kötü prognozu düşündüren klinik faktörlerin varlığı, sistemik semptomların varlığı ve çapı 10 cm'den büyük tek bir hastalık bölgesi olarak tanımlanan bulky kitlenin varlığı önemli rol oynayan faktörlerdir.[4] Hastaya en uygun tedaviyi seçebilmek ve kür oranlarını artırabilmek amacıyla yıllar içinde farklı öngörü modelleri geliştirilmiştir.

Araştırmalar bu hastalığın tüm evreleri için küratif tedavinin sağlanabildiğini göstermiştir. Bunun kanıtı olarak , 5 yıllık sağ kalım oranları on yıllar boyunca %72'den (1975-1977) %84'e (1995-1997) ve %89'a (2012-2018) yüz güldürücü şekilde yükselmiştir.[3] Hastaların tedavisinde ulaşılan tüm bu başarılara rağmen refrakter hastalığa sahip olan ve tedavi sonrası nüks eden hastaların prognozu kötüdür.[5] Kötü prognozlu seyretmesi muhtemel hastaları baştan öngörebilmek ve tedaviyi buna göre düzenlemek; ayrıca iyi prognozlu olacak hastaları da gereksiz agresif tedaviden korumak amacıyla prognostik indeksler ve risk sınıflamaları oluşturulmuştur. Ancak bu prognostik faktörlerin yüksek riskli hastaları seçmede ve tedavi sonucunu tahmin etmedeki başarısı yeterli düzeyde değildir.

[^{18}F]-FDG PET/BT, onkolojide tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi konusunda yüksek duyarlılığa sahip olduğu kanıtlanmış bir modalitedir.[6]

Lenfoma değerlendirmesinde PET' in konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek saptanmıştır. Hodgkin lenfoma hastalarında da genellikle evrelemede, 2 kür kemoterapi uygulaması sonrası ara değerlendirmede (interim) ve tedavi sonu yanıt değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.[7] Ayrıca interim PET/BT (iPET/BT), kemoterapiyle ilişkili toksisite riskini göstererek olaysız sağ kalım (EFS) şansını en üst düzeye çıkarmak ve prognoz öngörüsüyle tedavi yönlendirmek için kullanılır.[8]

FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen Standardize Alım Değeri (Standardize Uptake Value -SUV) , Metabolik Tümör Volümü (MTV) ve Total Lezyon Glikolizi (TLG) gibi kantitatif metabolik parametrelerin tümör agresifliği ve prognoz ile ilgili doğru yönlendirmeler yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca bu parametrelerin klinik, biyolojik ve moleküler verilerle beraber değerlendirilmesi daha iyi bir hasta ayrımı sağlayıp, kişiselleştirilmiş tedavi için yol gösterici olmaktadır.[9] Bunun yanında tümörlerin FDG tutulumu, metabolizma, hipoksi, nekroz ve hücresel proliferasyon gibi temel biyolojik tümör koşullarına bağlı olarak düzensiz dağılım sergiler; buna intratümöral heterojenite denir.[10] İntratümöral heterojenite tümör agresifliği, tedavi yanıtı ve prognozla ilişkili olmakla birlikte SUV, MTV ve TLG gibi FDG PET/BT parametreleri heterojenite hakkında bilgi vermediğinden ötürü çözüme yönelik farklı yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.[11] Bu durum tanısal görüntülerde kullanılan bir özellik çıkarma ve analiz yöntemi olan radyomik kavramını ortaya çıkarmıştır. Radyomik yöntemi ile medikal görüntülerdeki piksellerin değerleri ve piksellerin birbiri arasındaki ilişki analiz edilir.[11] Radyomik kavramını oluşturan hipotez; tıbbi görüntülemede gelişmiş görüntü analizinin şu an kullanılmadığımız ek bilgileri sunabileceği ve daha spesifik olarak genomik ve proteomik modellerin görüntü tabanlı özellikler üzerinden oluşturulabileceğidir.[12]

Bu çalışmanın amacı; Hodgkin lenfoma lezyonlarında evreleme PET/BT doku analizi parametrelerinin erken tedavi yanıtı ve hastalığın prognoz öngörüsündeki başarısını saptamak ve bu sayede tedavinin erken aşamada yönlendirilmesine katkı sağlamaktır**.**

2. GENEL BİLGİLER

HL, neoplastik olmayan inflamatuar infiltratla çevrili malign Hodgkin/Reed Sternberg (HRS) hücrelerinin varlığıyla karakterize edilen bir malignitedir. Morfolojik, immünofenotipik ve klinik farklılıklara göre ayrılan, cHL) ve NLPHL olarak bilinen iki farklı HL formu vardır.[13]

2.1 EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİK ÖZELLİKLER

Klasik HL, gelişmiş ülkelerde yılda 100.000 kişide 2-3 vaka insidansı olan lenfatik sistemin bir malignitesidir. HL, Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tanı alan lenfoma vakalarının yaklaşık %10-15'ini (80.500 vakanın 8260'ı) oluşturur. HL esas olarak 20-30 yaşlarındaki genç erişkinleri etkilerken; sıklığı artan diğer yaş grubu 50-60 yaş arası hastalardır. Erkekler kadınlardan biraz daha sık etkilenir.[2]

Ülkemizde HL; en sık tanı koyulan 23. kanser türüdür. Ülkemizde görülme sıklığı 2018 Türkiye Kanser İstatistiklerine göre erkeklerde 2.1/100000 ve kadınlarda 1.4/100000'dür[14]

HL oluşumunda altta yatak tüm faktörler aydınlatılamamış olmakla birlikte Ebstein-Barr Virüs (EBV) enfeksiyonu , immün yetmezlik ve otoimmün hastalıkların olasılığı artırdığı bilinmektedir. Genetik faktörler-ailesel yatkınlıkla ilgili kanıtlar da bulunmaktadır. EBV, mikst sellüler(%70 sıklıkta) ve lenfositten fakir alt tiplerinde(%100 sıklıkta) daha fazla rol almaktadır. Transplantasyon sonrası immün supresyon, immün süpresif ajanlar, İnsan İmmum Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonunda HL oluşma olasılığı artar. HIV hastaları genellikle ilerlemiş hastalıkla başvururlar ve prognoz kötüdür.[13]

Nodüler Sklerozan alt tip HL (NSHL) vakalarında biyopsiler incelendiğinde hatrı sayılır düzeyde Human Herpes Virüs tip 6 (HHV-6) DNA'sı bulunmuştur. HHV-6 özellikle genç erişkin EBV negatif NSHL hastalarında izlenmiştir.[15]

HL hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın görülme ihtimali normal populasyona göre 3 kat daha fazla bulunmuştur. cHL'nın lenfositten zengin alt tipi, diğer alt tiplere oranla daha fazla ailesel aktarım göstermektedir [16] HL hastalığı ile en yakın genetik ilişki İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) arasında bulunmuştur. EBV+ cHL' lar için HLA A1-B37-DR10 arasında; EBV- cHL' lar için HLA A2-B7-DR2 arasında tespit edilmiştir.[17]

2.2 BİYOLOJİ VE HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

Hodgkin lenfomanın ayırt edici özelliği Reed-Sternberg (RS) hücreleri adı verilen neoplastik dev hücrelerin varlığıdır. Bu hücreler, tipik olarak tümör hücreselliğinin %90'ından fazlasını oluşturan reaktif lenfositlerin, makrofajların ve granülositlerin birikimini indükleyen faktörler salgılar. cHL biyolojisinin kilit bileşenlerden biri, az sayıdaki tümör hücresinin işleyişini ve hayatta kalmasını desteklemek için karmaşık bir karşılıklı etkileşim içinde olan, birbirine bağlı ve çeşitli malign olmayan hücrelerden oluşan tümör mikro çevresidir. Hücre büyümesini, çoğalmasını ve hayatta kalmasını destekleyen sinyal yolaklarının düzensizliği ve aşırı aktivasyonu bir diğer temel özelliktir. Hastalığı tanımlayan genetik mutasyonlar veya translokasyonlar olmamasına rağmen, patogenezini yönlendiren çoklu genetik değişiklikler gözlemlenmiştir. Bağışıklık sisteminden kaçınma, cHL' nin temel bir özelliğidir ve tümör mikroçevresinin destekleyici özelliği başta olmak üzere birçok mekanizmayı içerir. Patogenezin moleküler düzeyde anlaşılmasındaki ilerlemeler, tedavi seçeneklerini önemli ölçüde genişleten ve iyileştiren hedefe yönelik ajanların geliştirilmesine yol açmıştır.[18]

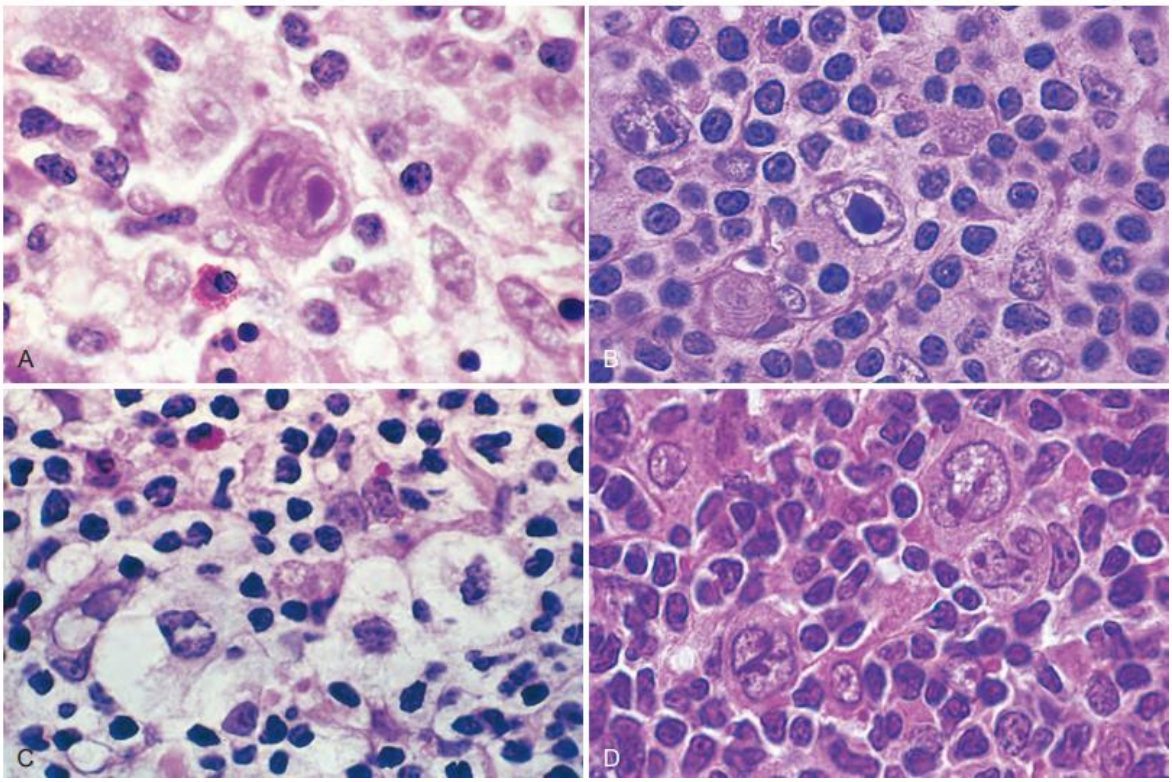
HRS tümör hücreleri geniş ve karmaşık bir mikro çevre içinde az sayıda bulunan hücrelerdir. B hücrelerinden türemişlerdir, ancak B hücre tipik gen ekspresyonunu büyük ölçüde kaybetmişlerdir. Spesifik kökenlerinin pre-apoptotik germinal merkez (GC) B hücreleri olduğu düşünülmektedir. Mononükleer Hodgkin hücrelerinden sürekli olarak iki veya çok çekirdekli RS hücreleri geliştirirler. Bu hücreler çok sayıda sinyal yolunu aktive ederek karmaşık mikroçevrelerini aktif olarak düzenler. Hayatta kalmalarını, çoğalmalarını desteklemek ve immünosupresif bir ortam yaratmak için etkilenen dokulara birçok farklı immün hücre alt kümesini çeker. RS hücreleri, tamamlanamamış bir sitokinez ve Hodgkin hücrelerinin yeniden füzyonu ile üretilir.[19]

EBV, hasarlı GC B hücrelerinin apoptozdan kurtarılmasında önemli bir rol oynar ve bu nedenle EBV+ cHL vakalarının lenfomagenezinin erken aşamalarında ana belirleyicidir. Şimdiye kadar HRS hücrelerindeki genetik lezyonların analizi bu hücrelere özgü lezyonlar ortaya koymamıştır, ancak Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) ve Janus Kinaz Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatör (JAK/STAT) yolaklarındaki genetik lezyonların ve bağışıklıktan kaçınma faktörlerinin önemli rolleri ortaya çıkmıştır.[19] Transkripsiyon faktörü NF-

κB'nin aktivasyonu Reed-Sternberg hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını desteklediğine inanılan genleri indükler. EBV+ tümör hücreleri Latent Membran Protein-1 (LMP-1) eksprese eder, EBV genomu tarafından kodlanan bir protein olup NF-κB'yi indükleyen sinyaller iletir.[20]

NLPHL'da, GC B hücresi türevi tümör hücreleri; tipik GC B hücresi ekspresyon programını ve foliküler mikroçevresini büyük ölçüde korumuştur.[19]

cHl'nın en belirgin patolojik özelliği olan RS hücreleri; ya çok çekirdeklidir ya da belirgin eozonofilik inklüzyon benzeri nükleollere sahip baykuş gözü görünümü olarak da adlandırılan iki loblu bir çekirdek içerir. (Şekil 1) Ayrıca belirli boyanma özelliklerine sahiptirler. CD30, MUM1, değişken düzeyde CD15 ve tipik olarak zayıf PAX5 ekspresyonu gösterirler.[20]



Şekil 1. Reed-Sternberg Hücreleri ve Varyantları.

(A) İki nükleer lobu, büyük inklüzyon benzeri nükleolleri ve bol sitoplazması olan, lenfositler, makrofajlar ve bir eozinofil ile çevrili tanısal RS hücresi. (B) RS hücresi, mononükleer varyant. (C) RS hücresi, laküner varyant. Bu varyantın katlanmış veya çok loblu bir çekirdeği vardır ve doku kesiti sırasında sitoplazmanın bozulmasıyla oluşan açık bir alanda yer alır. (D) RS hücresi, lenfohistiyositik varyant. Çok sayıda katlanmış nükleer membran, küçük nükleol, ince kromatin ve bol soluk sitoplazmaya sahip bu tür varyantlardan birkaçı mevcuttur.

2.2.1 MORFOLOJİ

2.2.1.1 Nodüler Sklerozan Tip HL

cHL'nın en yaygın alt tipidir ve vakaların %75–80'ini oluşturur. Bu alt tipin belirgin özelliği, lenf nodlarının yoğun kollajen fibroz bantlarla birbirinden ayrılan değişken boyutlarda nodüllere bölünmesidir. Bu bantlar, tipik olarak polarize ışık altında yeşil çift kırılma gösterir; bu özellik, nodüler sklerozu lenfositten fakir alt tipten ayırt etmede önemli bir rol oynar. Ayrıca, değişken alanlarda koagülasyon nekrozu sık görülür. cHL'nin ayırt edici özelliği olan RS hücreleri, büyük, çok çekirdekli ve belirgin bazofilik nükleollere sahip hücrelerdir. RS hücrelerinin mononükleer varyantları arasında laküner hücreler ve Hodgkin hücreleri bulunur. Nodüler skleroz varyantında RS hücreleri kolayca görülebilir, ancak hiçbir zaman baskın hücre durumunda değildir. cHL tanısı ancak RS hücreleri; küçük lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, nötrofiller ve histiyositler gibi uygun arka plan içinde ortaya çıktığında konulabilir. Nodüler sklerozan tip, ergenler ve genç yetişkinler arasında daha yaygın olup, hafif bir kadın üstünlüğü göstermektedir. Mediasten tutulumu sık görülür ve nodüler skleroz cHL hastaları genellikle üst torasik bölgede lenfadenopatiler ve komşu yapılarla sınırlı bir hastalık modeli sergiler. EBV ile nadiren ilişkilidir.[21]

2.2.1.2 Miks Sellüler Tip HL

Bu HL formu vakaların yaklaşık %20'sini oluşturur. İlgili lenf nodları, T hücreleri, eozinofiller, plazma hücreleri ve RS hücreleriyle karışık makrofajlar içeren heterojen bir hücresel infiltrat ile kaplanmıştır. Tanısal RS hücreleri ve mononükleer varyantlar genellikle bol miktarda bulunur. RS hücreleri vakaların yaklaşık %70'inde EBV ile enfektedir. Erkeklerde daha yaygındır. Lenfosit predominant ve nodüler sklerozan alt tipleriyle karşılaştırıldığında, daha ileri yaş, gece terlemeleri ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar ve ileri tümör evresi ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, genel prognoz çok iyidir.[20]

2.2.1.3 Lenfositten Zengin Tip HL

Bu form vakaların yaklaşık %5'ini oluşturur. Temel olarak küçük lenfositler ve çok az sayıda nötrofil, eozinofil ve plazma hücresi ile temsil edilen reaktif hücresel bir ortamla in-

filtere edilmiş lenf nodları mevcuttur. Diffüz veya fokal, bazen interfoliküler tutulum vardır. RS hücreleri ve bazı laküner hücreler seyrek de olsa mevcuttur; her ikisi de cHL'nin immünofenotipik/moleküler özelliklerini gösterir. Nodüller sıklıkla germinal merkezler ve fokal fibrozis alanları içerir. İleri yaşta ortaya çıkması, düşük agresiflik, başvuru anında erken evre ve subdiyafragmatik bölgelerin tutulumu ile karakterize edilir. Mediastinal veya ekstranodal tutulum, sistemik semptomlar ve bulky kitleler nadirdir.[21]

2.2.1.4 Lenfositten Fakir Tip HL

Bu, HL'nın en az görülen formudur ve vakaların %5'inden azını oluşturur. Lenfosit azlığı ve RS hücrelerinin veya bunların pleomorfik varyantlarının göreceli bolluğu ile karakterizedir. RS hücreleri vakaların %90'ından fazlasında EBV ile enfektedir. Çoğunlukla yaşlı yetişkinlerde, her yaştan HIV pozitif bireylerde ve düşük gelirli ülkelerde yaşayan bireylerde görülür. Tanı anında genellikle ileri evredir ve sistemik semptomlar mevcuttur. Tedavi yanıtı diğer alt tiplere göre daha kötüdür [20]

2.2.1.5 Nodüler Lenfosit Predominant Tip HL

Hodgkin lenfomanın bu nadir "klasik olmayan" varyantı vakaların yaklaşık %5'ini oluşturur. Tutulan lenf nodları, değişken sayıda makrofajla karışmış küçük lenfosit kümeleri tarafından silinir. Klasik RS hücrelerini bulmak genellikle zordur. Bunun yerine, bu tümör patlamış mısır tanelerine (popcorn cell) benzeyen çok loblu çekirdeklere sahip lenfositik-histiyositik (L&H) hücre varyantları içerir. Eozinofiller ve plazma hücreleri genellikle azdır veya yoktur. Lenf nodu yapısı bozulmuştur ve çoğunlukla reaktif germinal merkezler görülmez. Genellikle nodüler bir büyüme paterni sergiler, nadiren diffüz patern görülebilir. Hodgkin lenfomanın klasik formlarında bulunan Reed-Sternberg hücrelerinin aksine, L&H varyantları CD20 ve BCL6 gibi germinal merkez B hücrelerine özgü B hücresi belirteçlerini ifade eder ve genellikle CD15 ve CD30 için negatiftir. Hastaların çoğunluğu genellikle 35 yaşından küçük erkeklerdir ve servikal veya aksiller lenfadenopati ile gelirler. Mediastinal ve kemik iliği tutulumu nadirdir. Bazı serilerde, bu Hodgkin lenfoma formunun klasik alt tiplere göre tekrarlama olasılığı daha yüksektir, ancak prognoz mükemmeldir.[20]

2.2.2 İMMÜNFENOTİP

2.2.2.1 Klasik HL

Dört alt tip arasındaki histolojik görünümdeki değişkenliğe rağmen, cHL'deki malign hücreler ortak bir fenotipe sahiptir ve parafin kesitlerdeki immünohistokimyasal boyalar yararlı bir araçtır. En sık kullanılan belirteçler CD30 ve CD15'tir. CD30 neredeyse tüm hastalarda pozitif iken, CD15 hastaların %75-85'inde bulunur. IRF4/MUM1 neredeyse tüm vakalarda pozitiftir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde BLIMP1 bulunur.[22]

RS hücreleri yoğun olarak CD30+,PAX-5+ ve CD45-'dir. CD15 genellikle pozitiftir. CD20 cHL vakalarının yaklaşık %30-40'ında tespit edilebilir. T hücre antijenleri vakaların küçük bir azınlığında bildirilmiştir. Lenfosit Predominant tipte ifade edilen birçok belirteç cHL'de yoktur; bu belirteçler arasında Oct 2, BOB.1 ve CD45 bulunur. Tanı rutin kesitlerde yapılır; ancak, tanı için immünofenotipleme çalışmaları esastır.[21]

Genellikle B hücresi fenotipini koruyan NLPHL' nin aksine, HRS hücreleri tipik olarak B hücresi antijen ekspresyonu kaybı ve immünoglobulin üretiminde bozukluk gösterir. Pan B hücresi belirteci CD20, çoğunlukla negatiftir. CD79a daha az sıklıkla pozitiftir. cHL'de neredeyse her zaman ifade edilen ve tümör hücrelerinin B hücresi kimliğini belirlemek için yararlı olan PAX5'tir. PAX5'in nükleer ekspresyonu genellikle arka plandaki reaktif B hücrelerinde görülenden daha zayıftır, bu da tanısal olarak yararlı bir başka özelliktir. T hücre belirteçleri, en yaygın olarak CD4 ve CD2; Nodüler Sklerozan HL'nin küçük bir alt kümesinde RS hücrelerinde anormal bir şekilde ifade edilir. T hücre antijeni pozitif vakaların çoğu NS2 alt tipindedir ve daha kötü prognoza sahiptir. İmmünofenotip tanıya yardımcı olmasının yanında potansiyel terapötik hedefleri araştırmak için de faydalıdır. RS hücrelerinde CD30'un güçlü expresyonu, antikor-ilaç konjugatı Brentuximab Vedotin veya yeniden programlanmış otolog T hücre tedavileri gibi CD30'a özgü terapilerin geliştirilmesine yol açmıştır.[22]

Başka bir örnek olarak, Programlanmış Ölüm Ligand 1 ve/veya 2 (PD-L1 ve/veya PD-L2) genellikle gen amplifikasyonu, EBV enfeksiyonu ve JAK STAT yolu aktivasyonu dahil olmak üzere farklı mekanizmalar yoluyla HRS hücrelerinde aşırı ifade edilir. PD-L1/2'nin T hücre işlevlerini baskılayarak cHL'deki immünosüpresif mikroçevreyi şekillendirmede önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. PD-L1 yolunun blokajı, relaps veya refrakter cHL tedavisinde güzel ilerlemeler sağlamıştır.[22]

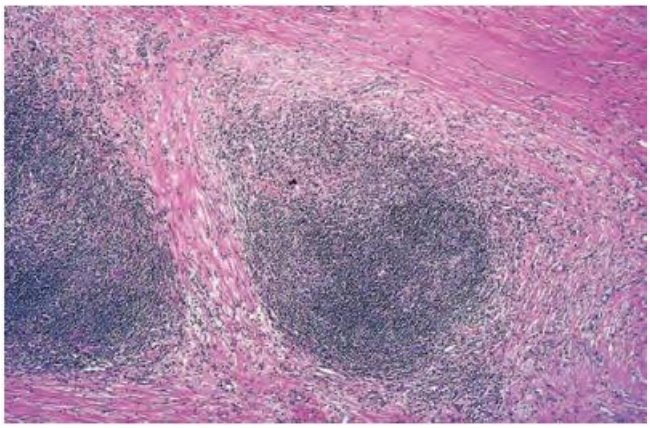
2.2.2.2 Nodüler Lenfosit Predominant HL

L&H hücreleri tipik olarak CD45+ ve B-hücre ilişkili antijenler (CD19, CD20, CD22 ve CD79a) pozitif, CDw75+, EMA+/− ve CD15−'dir. Bcl-6 neoplastik hücrelerde çok sık

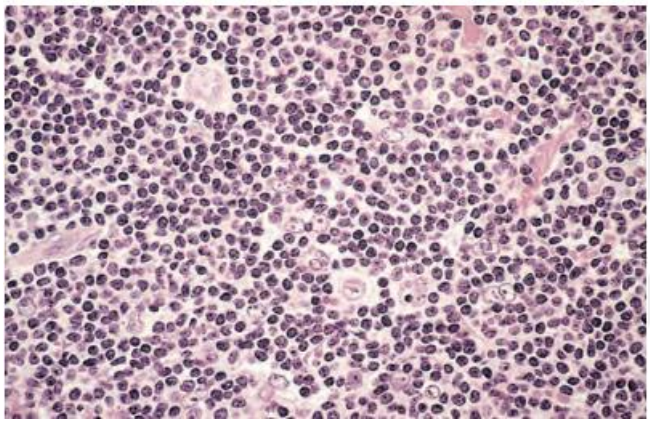
ifade edilir. CD30 genellikle − , ancak bazı durumlarda ve cHL' ya göre biraz daha az yoğunlukta ortaya çıkabilir. Parafine gömülü materyalde, bazen immünglobulin hafif zincir kısıtlaması gösterilebilir. Birçok vakada J-zinciri gösterilmiştir. Transkripsiyon faktörleri PAX-5, Oct-2, PU.1 ve koaktivatör BOB.1 neredeyse hepsinde pozitiftir.

Tablo 1. Hodgkin Lenfoma Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflandırması

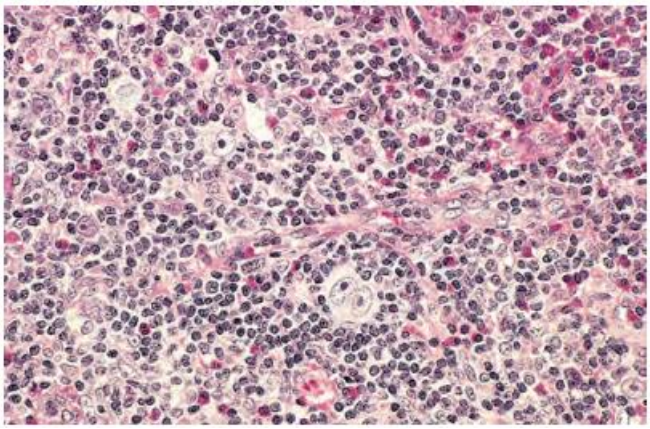
HİSTOLOJİK TİP	MORFOLOJİK GÖRÜNÜM	İMMÜNFENOTİP
A)KLASİK HL		
Nodüler Sklerozan	Hodgkin hücrelerini çevreleyen yoğun fibröz doku genellikle EBV−	CD30+, CD15+, CD20-
Miks Sellüler	Sık mononükleer ve tanısal RS hücreleri;arka plan infiltratı T lenfositler, eozinofiller, makrofajlar, plazma hücreleri açısından zengin %70 EBV+	CD30+, CD15+, CD20-
Lenfositten Zengin	Birkaç RS hücresi Zemin infiltratı T lenfositten zengin %40 EBV+	CD30+, CD15+, CD20-
Lenfositten Fakir	Çok sayıda RS hücresi zeminde reaktif hücre az Yaygın fibrozis Çoğu EBV+	CD30+, CD15+, CD20-
B)NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HL	Az sayıda neoplastik hücre (lenfositik ve/veya histiyositik hücreler) Çok sayıda küçük B hücresi Nodüler patern	CD30-, CD15-, CD20+, EMA+



Şekil 2. Nodüler Sklerozan Tip. Tümörü nodüllere ayıran pembe, aselüler kolajen bantları görülmektedir.



Şekil 3. Nodüler Lenfosit Predominant Tip. Çok sayıda olgun görünümlü lenfosit; dağınık, büyük, soluk boyanan lenfohistiyositik varyantları (patlamış mısır hücreleri) çevreler



Şekil 4. Miks Hücreli Tip. Tanısal, iki çekirdekli bir Reed-Sternberg hücresi, eozinofiller (parlak kırmızı sitoplazma), lenfositler ve makrofajlar gibi reaktif hücrelerle çevrilidir.

2.3 KLİNİK-TANI

HL' li hastaların çoğu yüzeyel lenfadenopati ile başvurur ve asemptomatiktir. Lenf nodu büyümesi genellikle ağrısız, lastiksi yapıdadır. En sık boyun ve supraklaviküler bölgelerde bulunur. Bazen başka nedenlerle yapılan fizik muayene sırasında tespit edilir. Rutin göğüs röntgenleri sırasında mediastinal genişleme görülmesi yaygındır. En sık görülen hastalık bölgeleri servikal, supraklaviküler ve mediastinal (vakaların %50'sinden fazlası) nodlar iken, subdiyafragmatik tutulum bunlara oranla az görülür ve Waldeyer halkası, testis ve gastrointestinal bölgelerin tutulumu nadirdir. Abdominal nodal tutulum yaşlı hastalarda, ateş ya da gece terlemesi mevcut olduğunda daha sık görülür. Kemik iliği ve karaciğer tutulumu nadirdir. Dalak tutulumu genellikle karaciğer hastalığı ve sistemik semptomlarla birliktedir. Vakaların yaklaşık üçte birinde tanı sırasında sistemik semptomlar mevcuttur ve bunlar arasında ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı daha yaygınken kaşıntı nadirdir ve alkole bağlı ağrı çok nadirdir. Kaşıntı sistemik bir belirti oluşturmaz, ancak özellikle yaygınsa, çizik lezyonlarının nedeniyse ve steroide dirençliyse dikkate alınmalıdır. Alkole bağlı ağrı neredeyse tanısaldır ve orta miktarda alkollü içki alımıyla tetiklenen ve hastalığın tuttuğu anatomik derin bölgelerden birinde lokalize olan ağrıdan oluşur. İleri HL'da daha çok rastalanan nadir klinik durumlar arasında superior vena kava sendromu, akut spinal kord basısı, santral sinir sisteminde soliter lezyon, Waldeyer halkası tutulumu, testis kitleleri veya ileus yer alır.[21]

Nodüler sklerozan veya lenfositten zengin tip HL' ya sahip hastalar genellikle evre I veya II hastalık ile başvururlar ve sistemik belirtiler oluşmamıştır. Evre III ve IV hastalık ile evreden bağımsız miks tip veya lenfositten fakir alt tiplerine sahip hastaların ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı gibi alarm semptomlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir. B semptomları olarak adlandırılan bu semptomların HL hastalarında görülme sıklığı %30'dur. Hücre aracılı bağışıklığın baskılanmasından kaynaklanan kutanöz bağışıklık tepkisizliği (anerji) klasik Hodgkin lenfoma vakalarının çoğunda görülür. RS hücreleri tarafından T-helper-1 (Th1) bağışıklık tepkilerini baskılayan İnterlökin-10 (IL-10) gibi faktörlerin salınmasıyla ilişkilendirilmiştir.[20]

HL yayılımı dikkat çekici şekilde stereotipiktir: önce nodüler hastalık, sonra dalak tutulumu, hepatik hastalık ve son olarak kemik iliği ve diğer dokuların tutulumu şeklinde ilerler.[20] Çalışmalar hastalığın yayılmasının lenfatik akışın fizyolojik yönünü izlediğini göstermiştir ;bu nedenle mezenterik veya epitroklear lenf nodları gibi periferik lenf nodu grupları

nadiren tutulur. Ekstranodal tutulum genellikle hematojen yayılımdan kaynaklanırken, birincil ekstranodal hastalık nadirdir. En sık tutulan ekstranodal bölgeler arasında akciğer, karaciğer ve kemik bulunur.[4]

2.4 EVRELEME, RİSK DEĞERLENDİRMESİ ve PROGNOZ

2.4.1 Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri

HL konvansiyonel görüntüleme yöntemleri, hastalığın tanısı, evrelemesi, tedaviye yanıt değerlendirmesi ve takibinde halen önemli bir yer tutmaktadır. Ancak günümüzde modern görüntüleme teknikleriyle karşılaştırıldığında, belirli sınırlamaları bulunmaktadır;

Ultrasonografi (USG): Yüzeyel lenf nodlarını değerlendirmek için kullanılır. perkütan biyopsilerin yönlendirilmesinde kullanılır ve faydalıdır. Radyasyon içermediği için güvenlidir ve çocuklar veya gebelerde tercih edilebilir. Derin dokulardaki, mediastinal alandaki ve retroperitoneal alandaki lenf nodlarını değerlendirmede yetersizdir. Ultrason 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

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Tanı ve evrelemede yaygın olarak kullanılır. Lenf nodu büyüklüğünü ve yerleşimini net bir şekilde gösterir. Detaylı anatomik görüntüleme sağlar, tümör boyutu ve lokalizasyonunu belirlemede etkilidir. Ancak metabolik aktivite hakkında bilgi vermez. Küçük nodal tutulumları veya tedavi sonrası rezidüel hastalığı değerlendirme konusunda sınırlıdır. BT ile; büyümüş lenf nodlarında, reaktif ya da malignite infiltrasyonu ayrımı yapılamazken, küçük normal boyutlu lenf nodlarındaki mikrometastazlar da tanınamaz.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Özellikle merkezi sinir sistemi, karaciğer, kemik iliği veya pelvik tutulumun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Yumuşak doku çözünürlüğü yüksektir ve radyasyon içermez. Ancak zaman alıcıdır ve belirli bölgeler için daha az spesifik olabilir. BT ve MRG'de lenfadenopati değerlendirmesi, lenf nodu büyüklüğüne dayanmaktadır. Boyut kriterleri anatomik bölgeye göre değişmekle birlikte, pratik olarak; göğüs ve karın bölgesinde kısa eksen için kabul edilebilir üst sınır 10 mm'dir.

MRG'da da BT ile aynı boyut kriterleri kullanılır ve değerlendirmede benzer sorunlar vardır.

Sonuç olarak; Konvansiyonel Görüntüleme Yöntemleri sadece anatomik bilgi verirler; biyolojik aktiviteyi göstermezler. Küçük lezyonların veya düşük metabolik aktiviteye sahip hastalığın saptanmasında yetersiz kalabilirler. Modern yöntemlere göre duyarlılık ve özgüllükleri daha düşüktür.

2.4.2 PET/BT

Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği, moleküler görüntülemeyi "insanlarda ve diğer canlı sistemlerde moleküler ve hücresel düzeylerde biyolojik süreçlerin görselleştirilmesi, karakterizasyonu ve ölçümü" olarak tanımlamıştır. 2- [18 F] floro-2-deoksi-D-glikoz (FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi moleküler görüntülemenin temelini oluşturur. FDG PET görüntüleme, modern tıptaki kişiselleştirilmiş tıp evrimin en önemli dayanaklarından biri olmuştur. PET, çok küçük (μg) miktarlarda uygulanan pozitron yayan radyofarmasötiklerin herhangi bir önemli fizyolojik veya farmakolojik etkiye neden olmadan üç boyutlu haritalanmasına olanak tanıyan oldukça hassas bir görüntüleme tekniğidir. PET başlangıçta tek bir modalite olarak geliştirilmiş olsa da, günümüzde fizyolojik PET görüntüleri ile ayrıntılı morfolojik BT görüntülerinin birleştirilmesine izin veren PET/BT sistemleri yaygın olarak kullanılıyor. Dahası, PET/MR sistemleri geliştirilmiş olup, MR' ın mükemmel yumuşak doku ayrımcılık yeteneğinden yararlanan bir klinik araç olarak kullanımdadır.

PET görüntülemede, öncelikle siklotronla üretilen ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O ve ^{18}F gibi kısa ömürlü pozitron yayan izotopları ve jeneratörle üretilen ^{68}Ga ve ^{82}Rb gibi radyoizotoplarla etiketlenmiş radyofarmasötikler uygulanır. En sık kullanılanı ^{18}F olup, diğer yaygın kullanılan izotoplar Tablo 2'de gösterilmiştir. İzotoplar genellikle doğal veya zenginleştirilmiş hedeflerin proton ışınlanmasıyla üretilir.

Pozitron emisyon bozunma (beta artı($\beta +$) bozunma) süreci, bir protonun bir nötrona dönüşmesiyle, elektronun pozitif yüklü antiparçacığı olan bir pozitron ve maddeyle etkileşime girmeyen yüksüz ve neredeyse kütlesiz bir parçacık olan bir nötrinonun (νe) emisyonuyla karakterize edilen izobarik bir bozunma sürecidir. Bu bozunma, proton açısından zengin radyonüklidlerin karakteristiğidir. Pozitron bozunması, atom numarası bir birim

daha az olan bir elementle sonuçlanır. Bu nedenle, buna nükleer dönüşüm (yani, bir kimyasal elementin veya izotopun başka birine dönüştürülmesi) denilebilir. İzobarik bozunma süreci, ana çekirdekte yavru çekirdeklerin kütle numarasının aynı kaldığını; ancak atom numarasının değiştiğini gösterir.

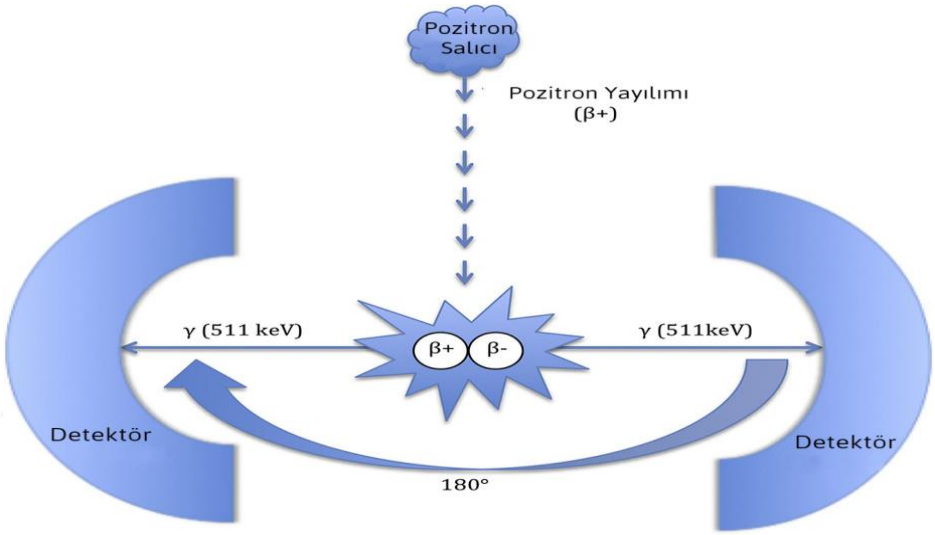
$$ {}^{A}_{Z}X \rightarrow \left({}^{A}_{Z-1}Y + e^{+} + \nu_e \right) $$

Tablo 2. En Sık Kullanılan PET Radyonüklidleri

Pozitron Yayıcı	**Üretim**	**Üretim Yöntemi**	**Kız Ürün**	**Yarı Ömür (dk)**	**Maksimum Enerji (MeV)**
^{11}C	^{14}N(p,α) ^{11}C	Siklotron	^{11}B	20.4	0.96
^{13}N	^{16}O(p,α) ^{15}N	Siklotron	^{13}C	10.0	1.19
^{15}O	^{14}N(d,n) ^{15}O ^{15}N(p,n) ^{15}O	Siklotron	^{15}N	2.1	1.72
^{18}F	^{18}O(p,n) ^{18}F ^{20}Ne(d,α) ^{18}F	Siklotron	^{18}O	110.0	0.64
^{68}Ga	^{68}Ga-generator ($t_{1/2}$ = 271 d)	Jeneratör	^{68}Zn	68.0	1.89
^{82}Rb	^{82}Sr-generator ($t_{1/2}$ = 25 d)	Jeneratör	^{82}Kr	1.3	3.35

Yayılan bir pozitron, bir anhilasyon (yok olma) olayında yakındaki bir elektronla birleştiğinde, her biri 511 keV enerjiye sahip, eşit ve (neredeyse) zıt yönlerde hareket eden iki foton (γ-ışınları) çifti üretilir (Şekil 5). PET tarayıcıları,aynı anda zıt yönlere giden bu foton çiftlerini tespit etmek için γ-ışını dedektörleriyle donatılmıştır. Her iki fotonun belirli bir zaman penceresi (genellikle 3-15 nanosaniye) içinde algılanması gerekir ve koinsidansyon prensibinin temelini oluşturur. “Uçuş zamanı – Time of Flight (TOF)” teknolojisini kullanan yeni PET tarayıcılarının zaman çözünürlüğü 500 pikosaniyeye yakındır. TOF, daha iyi hassasiyetle sonuçlanan daha iyi kontrastlı PET görüntülerine yol açar. Koinsidansyon zaman penceresi içinde zıt dedektörlerde iki foton algılandığında, bir çakışma olayı kaydedilir ve pozitron yok oluşunun iki dedektörü birbirine bağlayan doğrusal bir çizgi – tepki hattı (Line of Response-LOR) üzerinde bir yerde meydana geldiği varsayılır. Ham PET tarama verileri, projeksiyonlar olarak adlandırılan çizgilerden oluşur. Bu veriler, bir dizi bitişik eksenel dilim oluşturmak için geri yansıtma ve yinelemeli yeniden yapılandırma algoritmaları kullanılarak işlenir. PET sisteminin bilgisayarı, projeksiyon verilerinden enine görüntüleri yeniden yapılandırır. PET sisteminin uzaysal çözünürlüğü 5 mm ile

sınırlıdır. PET görüntüleri, hem anatomik lokalizasyonunu kolaylaştırmak hem de atenuasyon düzeltme sağlamak için BT görüntüleri ile birleştirilir.



Şekil 5. Anhilasyon Fotonlarının Oluşumu ve PET Dedektörlerinde Algılanması

Oksijen-18 ile zenginleştirilmiş suyun kullanımı ile elde edilen [^{18}F] siklotronda üretilir. Glikozun yapısında bulunan hidrooksil grubunun yerine radyoaktif ^{18}F izotopunun alınmasıyla [^{18}F] FDG elde edilir. FDG, glikozun bir analoğudur ve kimyasal farklılıklara rağmen, FDG' nin hücresel alımı glikozdakine benzerdir. FDG, hücre zarını glikoz taşıyıcıları (GLUT'lar) yardımıyla geçer. Hücrenin içine girdikten sonra, glikolitik yolun ilk adımına dahil edilir. FDG heksokinaz tarafından fosforile edilir ve FDG-6-fosfat elde edilir. Bu, glikozun aksine, gerekli 2' hidroksil grubunu bulundurmadığı için daha fazla metabolize edilemez ve fosforile edildiğinde hücreden çıkamaz. Bu durum normal glukoz ile FDG arasındaki en önemli ayrımdır ve bize görüntülemeyi sağlar. Aralarındaki diğer fark ekskresyon sırasında ortaya çıkar. Glukoz sağlıklı kişilerde böbrekte ekskrete edilmez, glomerüler filtrasyondan sonra reabsorbe edilir. FDG filtrasyon sonrası çok az absorbe edilir kalanı böbrekler tarafından ekskresyona uğrar. Bu nedenle FDG PET görüntülerinde üriner sistemde yoğun aktivite izlenmektedir [23] [24] [25]

Kanser hücrelerde glukozun hücre içine alınmasını sağlayan GLUT-1 ve GLUT-3 kanallarının aşırı miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca glukozun hücre içinde glukoz-6-fosfata dönüştürülmesini sağlayan hegzokinaz enziminin seviyesi normal hücrelere kıyasla daha yüksektir. Bu nedenle kanser hücreleri yüksek miktarda glikoliz yapma eğilimindedir.

Hatta “Warburg etkisi” olarak adlandırılan oksijen varlığında da glikoliz eğilimi devam eder.[26] Bunların yanı sıra kanser hücrelerinde FDG alımında birkaç faktör daha rol oynar. Bu faktörler arasında canlı tümör hücrelerinin sayısı; histolojik tip; tümör derecesi; proliferatif aktivite; ve daha da önemlisi, yeterli glikoz ve oksijen iletimi için gerekli olan iyi gelişmiş bir tümör vaskülaritesi bulunur. Tümörün yetersiz vaskülarizasyonu hipoksiye yol açacaktır. Tümör hipoksisinin derecesi solid tümörlerde değişken durumdadır; hipoksik bölgelerin varlığı, artan malignite, kötü prognoz ve tedavi direnci ile ilişkilidir.

Tedaviye başlamadan önce kanser prognozunun doğru bir şekilde tahmin edilmesi önemlidir, çünkü bu tahminler tedavi seçimini yönlendirecektir. Prognoz genellikle anatomik evreleme ve diğer klinik faktörlere dayanır. Ancak, konvansiyonel sistem prognozu doğru ve güvenilir bir şekilde belirlemek için yeterli değildir. [^{18}F] FDG PET/BT , hastalığın klinik yönetiminde diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak tümöral dokuların kantifikasyonunu sağlayabilmesi nedeniyle oldukça önemli bir avantaja sahiptir. [^{18}F] FDG PET/BT ile ölçülen metabolik parametreler, kanser hastalarında prognoz ve tedavi yanıtı değerlendirmesi hakkında değerli bilgiler sağlama potansiyeline sahiptir. Tedavi öncesi PET taramasında bir tümörün yüksek metabolik aktivitesi daha kötü prognozla ilişkilidir ve tedavi öncesinden takibe kadar metabolik aktivitedeki değişiklikler tedaviye yanıtı tahmin etmede kullanılabilir. Metabolik aktivitenin kantifikasyonu için en yaygın kullanılan parametre, doku radyoaktivite konsantrasyonunun vücut ağırlığına (veya yağsız vücut ağırlığına) göre normalize edilmiş enjekte edilen doz oranı olan standardize edilmiş alım değeridir (SUV). (Tablo 3) Maksimum SUV (SUVmax), tümördeki SUV' un maksimum voksel değeridir. SUVmax'ı ölçmek basit ve gözlemciden bağımsız olduğundan, SUVmax klinik uygulamada en yaygın kullanılan parametredir. Ancak, SUVmax tümörün metabolik yükünün tamamını temsil etmez çünkü değer yalnızca bir vokselden gelir. Ayrıca, aynı sebepten dolayı, SUVmax görüntü gürültüsüne duyarlıdır ve bu nedenle çeşitli hasta özellikleri ve görüntüleme parametrelerinden etkilenir. SUV peak, tümör veya doku bölgesindeki en yüksek metabolik aktiviteyi ölçerken, yalnızca en yüksek ortalama değeri hesaplar, ancak tek bir voxel değil, belirli bir bölgedeki birkaç komşu vokselin (genellikle 1 cm³ alanındaki voksellerin) ortalamasını alır ve SUVmax' a güzel bir alternatif olabilir. Ancak, SUVpeak ROI boyutuna ve şekline duyarlıdır. ROI' nin ideal boyutu ve şekli henüz belirlenmemiştir. Başka bir yaygın parametre olan Ortalama SUV (SUVmean), seçilen bir bölgedeki metabolik aktivitenin ortalama değeridir. SUVmean tüm tümör aktivitesini temsil etmek için

daha uygun olsa da, özneldir ve gözlemci değişkenliğine eğilimlidir. Metabolik tümör hacmi (MTV), yüksek metabolizmaya sahip toplam tümör hacminin bir ölçümüdür, toplam lezyon glikolizi (TLG); MTV ile SUVmean çarpılarak hesaplanır. PET görüntülerinde metabolik aktif alanları tanımlamak için genellikle bir SUV eşiği (örneğin SUV 2.5 veya daha yüksek) kullanılır. Tümörün metabolik hacmini belirlemek için, bu eşik değeri üzerindeki her pikselin hacmi toplam olarak hesaplanır;

MTV=∑(Voxel Hacmi)×(SUV>Eşik Değeri)

MTV ve TLG'nin SUVmax'a göre metabolik tümör yükünü daha iyi yansıtan daha kapsamlı parametreler olduğu düşünülmektedir.[27 28] Ayrıca, FDG PET kullanılarak tümör hacmi ölçümü, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografi (BT) gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına göre avantajlara sahiptir. MTV ölçümü, anatomik görüntülemeden tümör hacmi ölçümünden daha kolay ve hızlıdır. Ayrıca anatomik görüntüleme yöntemleri, kemoterapi veya radyoterapiden sonra tümörün canlı kısmının küçülmesini yansıtmayabilir. Ancak, FDG PET/BT'nin hacimsel parametreleri (MTV ve TLG) henüz standart klinik uygulamaya dahil edilmemiştir. Bunun nedeni, FDG PET/BT'nin hacimsel ölçümlerinin SUVmax' ın aksine tümörün doğru bir segmentasyonunu gerektirmesidir. Bu değerleri ölçmek için optimum segmentasyon yöntemi belirlenmemiştir ve bu değerler segmentasyon yöntemlerinden önemli ölçüde etkilenmektedir.[27 28]

Tablo 3. SUV Formülü

$$SUV = \frac{\text{Dokudaki radyoaktivite konsantrasyonu (kBq /ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (MBq) / Normalizasyon Faktörü (VA, VYA, YVK vb.)}}$$

VA: Vücut Ağırlığı, VYA: Vücut Yüzey Alanı, YVK: Yağsız Vücut Kütlesi

2.4.3 Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

HL için kullanılan standart evreleme sistemi 1971 yılında Ann Arbor Konferansı'nda önerilmiş ve 1988 yılında Cotswolds Toplantısı'nda yeniden düzenlenmiştir. Ann-arbor Evreleme sistemi, dört hastalık evresine göre hem tutulum bölgelerinin sayısını hem de diyaframın üstünde veya altında hastalık varlığını yansıtmaktır. (Tablo 4) Ayrıca hastaları

(38,3°C)'den yüksek ateş, kilo kaybı ve gece terlemeleri varlığına göre A ve B alt sınıflarına ayırır. Evreleme hastalığın yerini ve yaygınlığını tanımlar, prognostik bilgi verir ve bu konuda bir standart sağlanması, çalışmalar arasında karşılaştırmalar yapılmasına olanak tanır ve yanıtın veya hastalık ilerlemesinin karşılaştırılabileceği bir temel sağlar. Evreleme amaçlı yapılacak görüntülemelerden; PET/BT öncelikli tercih olmakla birlikte, PET/BT'ye ulaşılamayan merkezlerde kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT yapılmalıdır.
PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermedeki yüksek duyarlılığı nedeniyle PET-BT değerlendirmesi yapılan hastalarda kemik iliği biyopsisi artık endike değildir.[29] Tabi ki HL için tam evreleme çalışması, PET/BT'ye ek olarak olası sistemik semptomların varlığını ve süresini belirten ayrıntılı bir anamnez, doğru bir fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal incelemeler (eritrosit sedimantasyon hızı, serum alkalen fosfataz, böbrek fonksiyonu ve karaciğer fonksiyon testleri dahil), gerektiğinde iskelet tanısal görüntüleme ve kemik iliği biyopsisini içerir.

Tablo 4. Hodgkin Lenfoma - Ann Arbor Evrelemesi[30]

I	Tek bir lenfatik bölgenin tutulumu (yani nodal bölge, Waldeyer halkası, timus veya dalak) (I); veya herhangi bir lenf nodu tutulumu (IE) yokluğunda tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu.
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu (II); veya diyafragmanın aynı tarafındaki diğer lenf nodu bölgelerinin tutulumu olsun veya olmasın bölgesel lenf nodu tutulumu ile birlikte tek bir ekstralenfatik organ veya bölgenin lokalize tutulumu (IIE).
III	Diyaframın her iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III), buna komşu lenf nodu tutulumu (IIIE) veya dalağın tutulumu (IIIS) veya her ikisi (IIIE,S) ile bağlantılı olarak ekstralenfatik yayılma eşlik edebilir.
IV	İlişkili lenf düğümü tutulumu olan veya olmayan bir veya daha fazla ekstralenfatik organın yaygın veya yayılmış tutulumu; veya bitişik bölgesel lenf nodu tutulumu olmadan izole ekstralenfatik organ tutulumu, ancak uzak bölge(ler)deki hastalık ile birlikte. Evre IV, karaciğer veya kemik iliği, akciğerler (başka bir bölgeden doğrudan yayılma dışında) veya beyin omurilik sıvısının herhangi bir tutulumunu içerir.
	A: Semptom yok. **B**: Ateş (sıcaklık > 38.0ºC), şiddetli gece terlemeleri, önceki 6 ay içinde vücut ağırlığının >%10'luk açıklanamayan kaybı. **E**: Bilinen nodal bölgeye bitişik veya proksimal olan tek bir ekstranodal bölgenin tutulumu. **S:** Dalak tutulumu.

2014'te Lugano sınıflandırması lenfomalar için evrelemeyi modernize etmiş ve FDG PET-BT resmi olarak standart evrelemeye dahil edilmiştir. Bu sınıflandırma, semptomlar için A veya B alt sınıfları ile birlikte hastalık boyutunun anatomik dağılımını tanımlamak için kullanılır. E tanımı, aynı anatomik boyuttaki nodal hastalık için uygun bir ışınlama

alanı içine alınabilen ekstranodal lokal yayılımı ifade eder. Hodgkin dışı lenfomaların aksine, klasik Hodgkin lenfomada dalak nodal olarak kabul edilir ve tutulum çoğunlukla intrasplenik nodüller şeklindedir. İzole splenomegali klasik Hodgkin lenfomada Hodgkin dışı lenfomalara göre daha az sıklıkta görülür ve PET-BT'de fokal FDG tutulumu ile birlikte çapı 13 cm'den fazla ise patolojik olarak kabul edilebilir. Bireysel değişkenlik ve çok sayıda tıbbi durumun etkisi göz önüne alındığında, fizik muayene veya BT taramasıyla karaciğer boyutu lenfoma tarafından hepatik tutulumun güvenilir bir ölçüsü değildir. Dalak tutulumuna benzer şekilde, fokal veya yaygın nodüllerle veya bunlar olmadan diffüz olarak artmış veya fokal tutulum karaciğer tutulumunu destekler. Bir lenf noduna komşu olmayan ekstranodal hastalık evre IV olarak adlandırılır. Son olarak, bulky hastalık, en az 10 cm'lik tek bir nodal kitleden veya mediasten için (bulky hastalığın en yaygın bölgesi), BT ile belirlenen herhangi bir torasik vertebra seviyesinde transtorasik çapın üçte birinden fazlası olarak tanımlanmıştır. Ekstranodal tutulum hastaların %15-30'unda mevcuttur ve çoğunlukla akciğer, kemik, karaciğer, kemik iliği ve yumuşak doku ile ilgilidir. Diğer ekstranodal tutulum türleri (örn. sindirim sistemi, deri, beyin) Hodgkin dışı lenfoma hastalarının aksine çok nadirdir.[30]

PET-BT'nin FDG tutulumu yüksek nodal lenfomaların (aslında kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, lenfoplazmasitik lenfoma / Waldenström makroglobulinemisi, mikozis fungoides ve marjinal bölge NHL'leri hariç tüm histolojiler, agresif dönüşüm şüphesi olmadığı sürece) rutin evrelemesi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Çalışmalar gerekirse nodal boyutun daha doğru bir şekilde ölçülmesi için; gastrointestinal sistemdeki fiyolojik tutulumları lenfadenopatiden daha doğru bir şekilde ayırt etmek için; ve santral/mediastinal damarların kompresyonu/trombozu durumunda kontrastlı BT'nin eklenmesi gerektiğini göstermiştir. Kontrastlı BT ayrıca radyasyon planlaması için tercih edilir. Değişken FDG tutulumu gösteren histolojiler BT ile evrelendirilmelidir. BT ile evrelenen hastalar için, iki çapta (en uzun çap ve en kısa çap) ölçülebilen en büyük hedef nodların, nodal kitlelerin veya diğer lenfomatöz lezyonların altı tanesi hastanın genel hastalık yükünü temsil eden farklı vücut bölgelerinden tanımlanmalı ve varsa mediastinal ve retroperitoneal hastalığı içermelidir. Ölçülebilir bir nodun en uzun çapı 1,5 cm'den büyük olmalıdır. Ölçülebilir ekstranodal hastalık (örn. hepatik nodüller) altı bölgedeki ölçülen lezyona dahil edilebilir. Ölçülebilir ekstranodal lezyonun en uzun çapı 1,0 cm'den büyük olmalıdır.

Diğer tüm lezyonlar ölçülmeyen hastalık (örn. kutanöz, GI, kemik, dalak, karaciğer, böbrekler, plevral veya perikardiyal efüzyonlar, asit) olarak takip edilmelidir. Uyumsuz histoloji veya malign transformasyon şüphesi olan hastalarda PET-BT, doğrulama amacıyla biyopsi için en uygun yeri belirleyebilir.

PET-BT, cHL' nın evrelemesinde yalnız başına BT'den hem daha doğru hem de daha hassastır ve hastaların yaklaşık %41'inde evrenin yükselmesini (çoğunlukla ekstranodal hastalığın ve daha kesin olarak kemik ve kemik iliği tutulumunun tespiti nedeniyle) ve hastaların %10'una kadarında evrenin düşmesini sağlamıştır. Evreleme doğruluğunun artırılması daha az hastanın yetersiz veya aşırı tedavi edilmesini sağlar. Ayrıca tanı anlamında da PET-BT'nin sağladığı çeşitli avantajlar mevcuttur. Örneğin kaynağı bilinmeyen bir mediastinal kitle ile sevk edilen hastada görüntü kılavuzluğunda biyopsileri hedeflemek için de yararlıdır. Bu sayede biyopsiler, klasik Hodgkin lenfomada diğer lenfomalara göre daha sık görülen nekroz veya fibrozis alanlarından kaçınarak en fazla FDG tutulumu yüksek bileşenin bulunduğu bölgeden yapılabilir.[30]

HL hastalarının prognozunu öngörebilmek amacıyla evreleme ile birlikte çeşitli klinik faktörlerin değerlendirildiği risk sınıflamaları oluşturulmuştur. Erken evre olarak kabul edilen Evre 1-2 hastalarda B semptomlarının varlığı, sedimentasyon, mediastinal kitle varlığı, nodal alan sayısı ve ekstranodal lezyon gibi parametreler risk faktörü olarak kabul edilirken (Tablo 5); İleri evre olarak kabul edilen Evre 3 -4 hastalar için Uluslararası Prognostik Skorlama sistemi (IPS) oluşturulmuştur. (Tablo 6)[31] IPS Skoru ≥3 yani orta ve kötü riskli hasta grubunun tedavi yanıtının daha kötü olduğu görülmüş, bu nedenle daha agresif tedaviye ihtiyaç duyulacağı düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada IPS Skor ≥5 olan hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %42 olarak bulunurken; IPS Skoru 0 olan hastalarda bu oran %84 olarak bulunmuştur.[32]

1. Erken evre iyi risk (evre 1-2, herhangi bir olumsuzluk faktörü yok)
2. Erken evre kötü risk (evre 1-2, olumsuzluk faktörlerinden herhangi birine sahip hastalık)
3. İleri evre (evre 3-4 hastalık).

Tablo 5. Evre 1-2 HL'da farklı grupların olumsuzluk faktörleri

RİSK FAKTÖRÜ	**GHSG**	**EORTC**	**NCIC**	**NCCN**
YAŞ	-	≥50	≥40	-
HİSTOLOJİ	-	-	Karışık hücreli veya lenfositten fakir	-
SEDİMENTASYON VE B SEMPTOMU	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu varlığı	>50 mm/s, asemptomatik, veya >30 mm/s ve B semptomu varlığı	>50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı	> 50 mm/s veya herhangi bir B semptomu varlığı
MEDİASTİNAL KİTLE	MMR >0,33	MTR >0,35	MMR >0,33 veya >10 cm	MMR >0,33
NODAL ALAN SAYISI	≥3	≥4	≥4	≥4
EKSTRANODAL LEZYON	Var	-	-	-
KİTLESEL (BULKY) HASTALIK	-	-	-	>10 cm

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

Evrelemede kullanılan lenf nodu bölgeleri ile olumsuzluk faktörü olan nodal alan sayısı belirlemekte kullanılan lenf nodu alanları farklı iki kavramdır.

Lenf nodu alanları:
- Alan A: Sağ servikal + sağ infra-/supraklaviküler/nukal lenf nodları,
- Alan B: Sol servikal + sol infra-/supraklaviküler/nukal lenf nodları,
- Alan C: Sağ/sol hiler + mediastinal lenf nodları,
- Alan D: Sağ aksiller lenf nodları,
- Alan E: Sol aksiller lenf nodları,
- Alan F: Karın üst bölgesindeki lenf nodları (dalak ve karaciğer hilusu ile Çölyak alan),
- Alan G: Karın alt bölgesindeki lenf nodları,

- Alan H: Sağ iliak lenf nodları,
- Alan I: Sol iliak lenf nodları,
- Alan K: Sağ inguinal + femoral lenf nodları,
- Alan L: Sol inguinal + femoral lenf nodlarıdır.

Tablo 6. Evre 3-4 HL'da Uluslararası Prognostik Skor (IPS)

IPS-7	**IPS-3**
Albümin <4 gr/dL Hemoglobin <10,5 gr/dL erkek cinsiyet Yaş ≥45 Evre IV hastalık Lökositoz (lökosit >15.000/mm3) Lenfopeni (lökosit sayısının %8'inden az veya mutlak lenfosit sayısı <600/mm3)	Yaş ≥45 Evre IV hastalık hemoglobin <10,5 gr/dL
0-2 puan düşük risk 3-4 puan orta risk 5-7 puan yüksek risk	0 puan düşük risk 1-2 puan orta risk 3 puan yüksek risk

Klinik risk skorlamalarının yanında görüntüleme araçlarından elde edilen çeşitli bilgilerin de hem evreleme aşamasında hem de tedavi sonrası ara değerlendirme ve tedavi sonu değerlendirmede; prognozu öngörebileceği kabul edilmektedir. Güncel lenfoma tedavi protokollerinin büyük kısmında iki kür sistemik tedavi sonrasında erken yanıt değerlendirmesi amacıyla iPET önerilmektedir. Bu ara değerlendirmede amaç tedavi planını erken aşamada yönlendirebilmek; gereksiz agresif tedavi veya tedavide yetersiz kalmaktan kaçınmaktır. Özellikle HL ve DBBHL hastalarında interim PET' in (iPET) tedavi başarısını öngörmede güçlü bir prognostik belirteç olarak ortaya çıktığı, bu yüzden iPET' de standardize edilmiş yanıt kriterlerine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. 2009 yılında vizüel analiz ile değerlendirilen 5 puanlık skorlama sistemi olan Deauville skorlaması (DS) yayınlanmıştır.[9] (Tablo 7) Bu skorlama sistemi hastalık tutulum bölgelerindeki FDG tutulumunu, fizyolojik mediastinal kan havuzu ve karaciğer tutulumuyla karşılaştırarak tanımlar. iPET bulgularına dayalı riske göre belirlenmiş ve kişiselleştirilmiş tedavinin önünü açmaya yardımcı olmuştur. Skor 1 ve 2 hem iPET hem de tedavi sonu değerlendirmede (ePET) tam metabolik yanıt olarak kabul edilirken; Skor 3 oldukça tartışmalı bir konumdadır. iPET' de skor 3'ün iyi prognoza sahip olduğunu söyleyen çalışmaların yanında, skor 3'ün yetersiz yanıt olarak kabul edilmesini destekleyenler de vardır. Bu nedenle skor 3'ün yorumlanması değerlendirmenin zamanına, klinik bulgulara ve tedavi planına göre yapılmalıdır. iPET'de FDG tutulumu evrelemeye göre azalmış ancak halen skor 4 ve 5 ise parsiyel metabolik yanıt olarak

kabul edilirken; ePET'de FDG tutulumu azalmış ancak skor 4 ve 5 rezidüel hastalık olarak kabul edilmiştir. Hem iPET hem de ePET'de FDG tutulumu artıyorsa veya yeni saptanan hastalığın olduğu skor 4 ve 5 ise progresif metabolik hastalık (PMH) olarak kabul edilmiştir. iPET ve ePET'de belirgin FDG tutulum değişikliği izlenmeyen durum stabil hastalık (SH) olarak kabul edilir.[9] iPET-BT için optimum zaman noktası tartışılmıştır, ancak artık birinci basamak kemoterapinin iki siklusundan sonra bir değerlendirme yapılması konusunda bir fikir birliği oluşmuştur. Zamanlama açısından, PET-BT incelemeleri ideal olarak ara değerlendirme için son kemoterapi uygulamasından mümkün olduğunca uzun süre sonra ve tedavi sonu değerlendirmesi için kemoterapinin bitiminden 6-8 hafta, radyoterapi sonrası 3 ay kadar beklenmelidir.[1]

Tablo 7. Deauville Skorlaması

SKOR 1	FDG tutulumu yok
SKOR 2	FDG tutulum düzeyi mediastene eşit veya az
SKOR 3	Mediastenden fazla karaciğerden az veya karaciğere eşit tutulum
SKOR 4	Herhangi bir bölgede karaciğere göre ılımlı artmış FDG tutulumu
SKOR 5	Herhangi bir bölgede karaciğere göre belirgin artmış FDG tutulumu ve/veya yeni hastalık bölgeleri
SKOR X	Lenfoma ile ilişkili olması muhtemel olmayan yeni FDG tutulum alanları

Tümörlerde tedavi yanıtını değerlendirmek için PET/BT klinik rutine girdiğinden beri çeşitli kriterler geliştirilmiştir. Yine 2009 yılında solid tümörlerde yeni yanıt değerlendirme kriterleri: Revize edilmiş Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kılavuzu ve solid tümörlerin tedavi yanıtını değerlendirmek amaçlı Solid Tümörlerde Pozitron Emisyon Tomografisi Yanıt Kriterleri PERCIST yayınlanmıştır. (PET Response Criteria in Solid tumors- PERCIST). 2014 yılında Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma'nın ilk değerlendirmesi, evrelemesi ve yanıt değerlendirmesi için önerilerden oluşan Lugano Sınıflandırması yayınlanmıştır. Bu sınıflandırmanın en büyük sınırlılığı duyarlılık ve özgüllüğün %100 olmayıp spesifik lenfoma tiplerine göre değişkenlik göstermesidir. Tablo 8'de Lugano Sınıflamasının tedavi yanıtını de-

ğerlendirmede kabul edilmiş olan kriterleri yer almaktadır. 2017'de solid tümörlerde kullanılan RECIST 1.1 ile lenfomalarda yanıt değerlendirme kriterlerini birleştiren Lenfomada Yanıt Değerlendirme Kriterleri Response Evaluation Criteria in Lymphoma - RECIL) kriterleri yayınlanmıştır. Lugano kriterlerinde ve önceki sınıflamalarda lezyonun iki boyutlu ölçümü yapılırken, RECIL ve RECIST 1.1 kriterlerinde tek boyut ölçümü yapılır. RECIL grubu, tek boyutlu ölçümün, standart kriterlere benzer sonuçlar üreterek, lenfoma hastalarında tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabileceğini savunmuştur. Bu hipotezi 10 merkezin yer aldığı çok merkezli klinik çalışmaya kayıtlı 47.828 görüntüleme ölçümünü analiz ederek test etmişler ve yeni lenfoma yanıt kriterlerini geliştirmişlerdir (RECIL 2017).[9] (Tablo 9) Bu kriterlere göre, tümör yükünün değerlendirilmesinde, 'en fazla üç hedef lezyonun en uzun çaplarının toplamı kullanılabilir' şeklinde belirtilmiştir. Ölçüm yapılacak hedef lezyon sayısı Lugano kriterlerinde 6, RECIST 1.1'de 5 olarak önerilmiştir. RECIL kriterleri oluşturulurken araştırmacılar 3, 4, 5 veya 6 lezyon ölçümlerini değerlendirip, elde ettikleri verileri karşılaştırmışlardır. 3 lezyon, tek ve çift boyutlu 6 lezyon verileri karşılaştırıldığında %95 oranında aynı yanıt grubunda bulunmuştur.[33]. Berzaczy ve ark.[34] 54 NHL tanılı hastada hem iPET hem de ePET'de RECIL kriterlerini ve Lugano sınıflandırmasını karşılaştırmışlar ve hastaları 2 yıl takip etmişlerdir. Bu çalışmada, RECIL kriterlerinin tedavi yanıtını değerlendirmede daha iyimser sonuçlar sunduğu, Lugano sınıflandırmasının ise daha az zaman gerektirdiği, ancak her iki yöntemin birbirine üstünlük sağlamadığı ve tedavi yanıtı değerlendirmesi açısından karşılaştırılabilir bir performansa sahip olduğu ifade edilmiştir.

Tablo 8. Tedavi Yanıt Değerlendirme Kriterleri – Lugano Kriterleri (2014)

Yanıt Değelrendirmesi	FDG/BT DS Temelli Yanıt	BT Temelli Yanıt
Tam Yanıt	Tam metabolik yanıt; PET ve ePET'de DS 1,2 veya 3*	Lenf nodu UÇ ≤1,5 cm düzeyine küçülmesi ve ekstralenfatik hastalık bölgesi olmaması
Parsiyel Yanıt	Parsiyel metabolik yanıt: iPET'te bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu azalmış ancak DS 4 veya 5 Rezidüel hastalık: ePET'te bazal bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu azalmış ancak DS 4 veya 5	6 lezyondan elde edilen TÇÇ'de ≥%50 azalma Dalak boyutunun >%50 küçülmesi
Yanıt yok/ Stabil Hastalık	Metabolik yanıt yok/stabil hastalık: iPET veya ePET'te bazl görüntülemeye göre belirgin FDG tutulumu değişikliği izlenmeyen DS 4 veya 5	6 dominant lezyondan elde edilen TÇÇ'nin bazal görüntülemeye göre < %50 azalması ve progresif hastalık kriteri olmaması
Progresif Hastalık	Progresif metabolik hastalık: Bazal görüntülemeye göre FDG tutulumu artmış, DS 4 veya 5 ve/veya yeni odak izlenmesi	En az bir kriter karşılanmalı: • DÇÇ artışı • UÇ >1,5 cm • DÇÇ'nin en düşük ölçümden ≥%50 artması • KÇ veya UÇ'nin en düşük ölçüme göre artışı (≤ 2 cm lezyonlar için en az 0,5 cm; >2 cm lezyonlar için en az 1 cm artış • Splenomegali varlığında dalak boyutunda bazal boyuta göre >%50 artış olması veya öncesinde splenomegali yoksa bazaline göre en az 2 cm boyut artışı • Herhangi bir çapta >1,5 cm olan yeni lenf nodu gelişmesi veya yeni ekstranodal alan (>1 cm) izlenmesi

*Skor 3, özellikle iPET'te negatif olarak değerlendirilir ve iyi prognoza sahip olduğu kabul edilir. Ancak DS 3'ün yetersiz yanıt olarak kabul edilmesi gerektiğini savunanlar da vardır. UÇ: Uzun transvers çap, KÇ: Kısa çap, DÇÇ: Dik çapların çarpımı, TÇÇ: Çarpılmış çaplar toplamı (farklı lezyonların dikey çaplarının çarpımının toplamı) (DÇÇ değerler toplamı)

Tablo 9. RECIL Kriterleri – (Response Evaluation Criteria in Lymphoma)

Tam Yanıt	Tüm hedef lezyonların kaybolması ve lenf nodlarının uzun aksı 10 mm FDG-PET'de normalleşme (Deauville: 1-3) Kemik iliği tutulumu olmaması Yeni lezyon olmaması
Parsiyel Yanıt	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında ≥%30 küçülme olup tam yanıt kriterlerinin karşılanmaması FDG-PET pozitif (Deauville :4-5) Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Minör Yanıt	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında ≥%10 küçülme (<%30) Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Stabil Hastalık	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında <%10 küçülme veya Hedef lezyonların uzun çapları toplamında ≤%20 büyüme Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olmaması
Progresif Hastalık	Hedef lezyonların uzun çapları toplamında >%20 büyüme Tedavi sonrası <15 mm ölçülen küçük lenf nodlarında en az 5 mm boyut artışı ve uzun çapın 15 mm'yi geçmesi Herhangi bir FDG-PET bulgusu Kemik iliği tutulumu Yeni lezyon olması veya olmaması durumu

2.5 TEDAVİ

Kemoterapi ve radyoterapi cHL tedavisinin temel unsurlarıdır. Kombinasyon kemoterapisinin ortaya çıkmasından önce, bu, %10'dan az 5 yıllık sağ kalım oranına sahip, kaçınılmaz olarak ölümcül bir maligniteydi. Hastalığın biyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemeler ve kemoterapi ve radyoterapi yöntemlerindeki gelişmeler, cHL'nin her aşamasında genel olarak sağ kalımı iyileştirmiştir. Gelinen noktada oldukça yüksek tedavi-kür oranlarına sahip bir malignitedir. 19 yaşına kadar cHL tanısı konan hastalar için 5 yıllık sağ kalım %96,4'tür ve 20 ila 64 yaşları arasında tanı konan hastalar için %89,8'dir.[35]

Klasik Hodgkin lenfoma hastalarında tedavi yaklaşımı riske göre uyarlanmalı ve hastalığın başlangıcındaki evreye, klinik prognostik faktörlere ve eşlik eden hastalıklara bağlı olmalıdır. Ann Arbor evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir ve hastalara uygun yoğunluktaki tedaviyi seçmek için risk faktörlerine göre hastalar 3 gruba ayrılabilir. Bunlar erken evre risksiz grup, erken evre risk faktörlerine sahip grup ve ileri evre hastalar. Genel olarak, erken evre hastalığı olan hastalar daha kısa süreli kombinasyon kemoterapisi alırlar ve ardından tutulan alan radyoterapisi uygulanır. Buna karşılık, ileri evre hastalığı olan hastalar genellikle daha uzun süreli kemoterapi alırlar ve radyasyon yalnızca seçilmiş vakalarda eklenir. HL'da kullanılan kemoterapi rejimleri Tablo 10'da, tedavi algoritması ise Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 10. Hodgkin Lenfoma Kemoterapi Rejimleri

KT Rejimleri	**Doz ve Zamanları**	**Siklus Süresi**
ABVD		
Adriamisin (Doksorubisin) Bleomisin Vinblastin Dakarbazin	25 mg/m² IV 1. ve 15. Günler 10 mg/ m² IV 1. ve 15. Günler 6 mg/ m² IV 1. ve 15. Günler 375 mg/ m² IV 1. ve 15. Günler	28 günde bir
BEACOPP (Artırılmış doz)		
Bleomisin Etoposid Adriamisin Siklofosfamid Vinkristin Prokarbazin Prednizon G-CSF	10 mg/ m² IV 8. Gün 200 mg/ m² IV 1-3 Günler 35 mg/ m² IV 1. Gün 1250 mg/ m² IV 1. Gün 1.4 mg/ m² (max.2 mg)IV 8.Gün 100 mg/ m² oral 1-7. Günler 40 mg/ m² oral 1-14. Günler 8 günden itibaren	21 günde bir
A+AVD		
Brentuximab vedotin Adriamisin	1.2 mg/kg IV 1. ve 15.Günler 25 mg/ m² IV 1. ve 15.Günler	28 günde bir

Vinblastin Dakarbazin	6 mg/ m² IV 1. ve 15.Günler 375 mg/ m² IV 1. Ve 15.Günler	
STANFORD V		
Doksorubisin Vinblastin Mekloretamin Vinkristin Bleomisin Etoposid Prednizon	25 mg/ m² IV 1. Ve 15. Günler 6 mg/ m² IV 1. Ve 15. Günler 6 mg/ m² IV 1. Gün 1.4 mg/ m² (max.2 mg) IV 8. ve 22. Günler 5 mg/ m² IV 8. Ve 22. Günler 60 mg/ m² IV 15. Ve 16. Günler 40 mg/ m² oral günaşırı x 9 hafta sonra azaltılır	Toplam 3 siklus için 28 günde bir

2.5.1 Erken Evre cHL Tedavisi

Erken evre klasik Hodgkin lenfoma hastaları, güncel tedavi yaklaşımları ile çok iyi bir prognoza sahiptir. Özellikle ikincil maligniteler, kardiyak toksisiteler ve pulmoner hasar gibi tedavinin olası geç yan etkileri, hastalar için optimum tedaviye karar verirken dikkate alınmalıdır. Tarihsel olarak, standart tedavi olarak kısaltılmış kemoterapiyi takiben tutulu alan radyoterapisi ile kombine tedavi kullanılmıştır. Erken evre Hodgkin lenfoma ve olumlu prognostik faktörleri olan hastaların çoğu genellikle 2 ila 4 kür kombinasyon kemoterapisi alır ve ardından yaklaşık 20 ila 35 Gy dozunda tutulu alan radyoterapisine girer. Alman Hodgkin Çalışma Grubu (GHSG) tarafından gerçekleştirilen 4 kollu bir klinik araştırmadan (HD10) elde edilen veriler, olumlu prognostik faktörleri olan hastaların aslında daha az tedaviden fayda görebileceğini ortaya koymuştur. 1370 hastayı kapsayan çalışmada 2 kür ABVD (Adriamisin (Doksorubisin), Bleomisin,Vinblastin, Dakarbazin) kemoterapisi ile 4 kür karşılaştırılmış, ayrıca 20 Gy ve 30 Gy' lik tutulu alan radyoterapisi ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırılan dört tedavi grubunun hiçbirinde tedaviye yanıt, progresyonsuz sağkalım veya genel sağkalım açısından bir fark görülmemiştir. Bu nedenle, olumlu prognostik faktörleri olan erken evre HL hastaları için şu anki standart, 2 kür ABVD kemoterapisini takiben 20 Gy tutulu alan radyoterapisidir (TART). Ancak, radyasyon tedavisinin gerçekten gerekli olup olmadığını belirlemek için çeşitli klinik çalışmalar devam etmektedir. İki kür ABVD' yi takiben 20 Gy tutulu alan radyoterapisinin 10 yıllık takipte hastaların %87'sinin progresyonsuz sağkalımla sonuçlandığını göstermiştir. Erken evre olup olumsuz klinik risk faktörleri olan hastalarda, dört siklus ABVD ve ardından 30 Gy tutulan alan radyoterapisi, hastaların %84'ünün 10 yıllık takipte progresyonsuz olmasını sağlamıştır.[36]

Erken evre olumsuz risk faktörüne sahip hastalarda, kombine kemoterapiyi takiben tutulu alan radyoterapisi tercih edilen tedavi yöntemidir. Ancak genel olarak bu hastalar daha

yoğun rejimler kullanılarak en az 4 kür kombinasyon kemoterapisi alırlar ve bunu da radyoterapi izler. Yapılan bir çalışmada olumsuz özelliklere sahip 1395 evre I/IIA HL hastası 4 siklus tedavi için ABVD kemoterapisi veya 4 siklus tedavi için başlangıç dozlarında BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) kemoterapisi alacak şekilde randomize edildi. Daha sonra 20-Gy veya 30-Gy tutulu alan radyoterapisinin kullanımının etkilerinin de karşılaştırması yapıldı. Sonuçlar, ABVD kemoterapisi alan hastaların 30 Gy radyoterapiye ihtiyaç duyduğunu, 20 Gy veya 30 Gy radyoterapinin BEACOPP kemoterapisi gibi daha yoğun bir rejimle birlikte kullanıldığında sonuçların benzer olduğunu gösterdi. Ancak genel olarak, bu çalışmadan elde edilen değerlendirme, 4 kür ABVD kemoterapisi ve 30 Gy radyoterapinin olumsuz prognostik faktörleri olan erken evre HL hastaları için standart tedavi olması gerektiği şeklindeydi.[37] Daha sonra bu hasta grubunda yoğunlaştırılmış kemoterapinin etkilerini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. GHSG tarafından gerçekleştirilen HD14 çalışmasında, hastalar 4 kür ABVD veya 2 kür artırılmış doz BEACOPP ve ardından 2 kür ABVD kemoterapisinin uygulandığı gruplara randomize edildi. Daha sonra tüm hastalar 30 G tutulu alan radyasyon tedavisi ile tedavi edildi. Bu çalışmada, daha agresif kemoterapi alan grupta tedavi başarısızlığı daha az görülmekle birlikte genel sağkalımda bir fark bulunmadı ve agresif kemoterapi kolunda artan toksisite görüldü.[38] O zamandan beri yapılan çok sayıda çalışmanın ana amacı tedavinin etkinliğini sürdürmenin ancak potansiyel toksisiteyi azaltmanın yollarını bulmak olmuştur. Bu hedefe ulaşmak için PET kullanımı ve Deauville kriterlerinin standart haline gelmesi önemli bir rol oynamıştır. Deauville kriterleri; tedavi azaltılması - kısaltılması veya agresifleştirilmesi konusunda yol gösterici durumdadır. Bugüne kadarki bulgular, kombine modalite tedavisinin kullanımının erken evre Hodgkin lenfoma hastaları için çok iyi hastalık kontrolüyle sonuçlandığını göstermektedir. Ancak bu popülasyonda sadece kemoterapi ile tedavi edilen hastalar için sonuç, kombine modalite tedavi yaklaşımıyla elde edilene oldukça benzer görünmektedir. PET kullanımı; daha az tedaviden fayda görecek ve radyasyon tedavisinin muhtemel komplikasyonlarından kaçınabilecek hastaları belirlememize olanak tanıyacaktır.

2.5.2 İleri Evre cHL Tedavisi

İleri evre hastalarda standart tedavi kombinasyon kemoterapileridir. Bazı uygun hastalara radyoterapi de eklenebilmektedir. GHSG, ileri evre Hodgkin lenfoma hastaları için

standart doz ve artırılmış doz BEACOPP protokolünü geliştirmiştir. İlk çalışmalarda siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prednizon ABVD ile dönüşümlü olarak artırılmış ve standart doz BEACOPP ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda doz artırılmış BEACOPP alan hastalarda daha iyi tümör kontrolü ve genel sağ kalım bulunmuştur.[39,40] İleri evre HL' da artırılmış doz BEACOPP alan hastalarda progresyonsuz sağ kalımın iyileştiği ortaya konmuştur. ABVD ve artırılmış BEACOPP' un karşılaştırıldığı bir meta-analizde, artırılmış BEACOPP için genel bir sağ kalım avantajı olduğu görülmüştür.[41] Ancak, ciddi yan etkiler BEACOPP alan hastalarda ABVD ile tedavi edilen hastalara göre daha sık görülmüştür. Bu durum ileri evre hastalarda dahi çok yoğun kemoterapi kararı vermeden önce hastaların çok iyi seçilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. ABVD kemoterapisi sonrası kurtarma kemoterapisi gören hastalar ile artırılmış doz BEACOPP tedavisi alan hastaların ikincil bir analizi yapıldığında, hastaların genel nihai sonucu benzer görünmektedir. Bu nedenle, başlangıçta tüm hastalara daha az yoğunluklu bir tedavi ile başlamak ve progresyon gösteren hastalar için kurtarma tedavisi ve otolog kök hücre nakli ile devam etmek daha çok tercih edilmektedir.[42]

Genel olarak uygulama 2 kür ABVD tedavisi sonrası iPET DS 1-3 olan hastalarda Bleomisin toksisitesinden kaçınmak için 4 kür AVD ile devam etmek şeklindedir. Tedavi sonuna gelindiğinde tam yanıt alınmışsa TART gerekli görülmemiştir. DS 4 olan hastalarda ABVD 2 kür daha verilir ve ikinci iPET ile değerlendirilir. DS 1- 3 hastalarda ABVD tedavisi 6 küre tamamlanır. Tedavi sonu PET negatif ise RT önerilmez. Bu hasta grubunda başka bir yaklaşım 4 kür yüksek doz BEACOPP ile tedavinin tamamlanması; PET negatif ise tedavisiz izlem, pozitif ise TART uygulanması şeklindedir.[2]

HD18 çalışmasına göre, ileri evre hastalarda yüksek doz BEACOPP tedavisi ile başlanarak, ilk 2 kür sonrası DS 1-2 olan hastaların tedavisi, ek 2 kür yüksek doz BEACOPP uygulanarak tamamlanabilir. Bu çalışmanın alt grup analizinde, ilk 2 kür yüksek doz BEACOPP sonrasında DS 3-4 olarak değerlendirilen hastaların, toplamda 6 kür yüksek doz BEACOPP tedavisi aldıklarında, sağkalım oranlarının DS 1-2 olan hastalarla benzer olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, DS 3-4 olan hastalarda, 4 kür daha yüksek doz BEACOPP tedavisi uygulanarak süreç yeniden değerlendirilebilir. İlk 2 kür yüksek doz BEACOPP sonrasında DS 5 olarak belirlenen hastalar refrakter kabul edilmelidir.[43]

Tedavi seçeneklerine yeni ajanların dahil edilmesi, sonuçları iyileştirmek ve geç toksisiteleri sınırlamak için olanak sağlar. Brentixumab vedotin anti-CD30 konjuge antikorudur.

Yüksek doz tedavi görmüş, relaps olmuş klasik HL hastalarında önemli bir tedavi seçeneği sunmuştur. ECHELON-1 çalışması, ileri evre klasik HL hastalarında altı kür ABVD ile doksorubisin-vinblastin-dakarbazin-brentuximab vedotin (AVD-BV) etkinliğini karşılaştırdı .ABVD karşılaştırıldığında progresyon, ölüm veya yeni lenfoma tedavisi riskinde AVD-BV lehine %5'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir.[44]

2.5.3 Yaşlı Hastalarda cHL Tedavisi

60 yaş üzeri hastalarda HL prognozu kötüdür. Eşlik eden hastalıklar ve ilaç yan etkileri nedeniyle yeterli ve gerekli tedavi birçok hastada uygulanamamaktadır. Ayrıca B semptomları ve mikst sellüler tip de bu grupta daha fazla görülmektedir. Yaşlı hastalarda tedavi seçeneği olarak ABVD, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (CHOP), vinblastin, siklofosfamid, predisolon, prokarbazin, etoposit, mitoksantron, blomisin (VEPEMB) ve prednison, vinblastin, doksorubisin, gemsitabin (PVAG) rejimleri kullanılabilir.

2.5.4 Relaps veya Refrakter cHL Tedavisi

Birinci basamak tedaviyle başarı olasılığı yüksek olmasına rağmen, HL vakalarının yaklaşık %5-%10' u ilk kemoterapi ve/veya radyoterapiye dirençli olabilir. Ayrıca, hastaların yaklaşık %10-%30' u başlangıçta tedaviye tam yanıt verdikten sonra nüks edebilir. Bu hastaların tedavi yönetimi, kurtarma kemoterapisi ve ardından otolog kök hücre nakli şeklindedir. Relaps ve refrakter cHL hastalarında sonuçları başarılı bir şekilde öngördüğü bulunan kurtarma tedavisi öncesi risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar primer refrakterlik (birinci basamak tedaviden sonra tam remisyona ulaşamayan hastalar), nükse kadar geçen kısa süre (tedavinin bitiminden nüksetmeye kadar geçen süre 12 aydan az ise) ve nüksetme anında ileri klinik evredir (evre III/IV). Primer refrakterlik, birinci basamak tedavinin bitiminden itibaren 3 aya kadar herhangi bir zamanda kemoterapi veya radyoterapi sırasında ilerleme veya Deauville skoru kullanılarak önemli düzeyde kalıntı FDG tutulumunun devam etmesiyle tanımlanır. Bu kriterler kullanılarak, supradiyafragmatik cHL hastalarında üç veya dört ABVD döngüsünden sonra veya ileri evre hastalarda dört eBEACOPP veya ABVD döngüsünden sonra pozitif FDG-PET (DS 5), primer refrakter hastalığın göstergesi olarak kabul edilir. Geç ve lokalize nüks gösteren nadir hastalar ikinci basamak kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilir. Nükseden veya refrakter hastalığı olan hastaların çoğu, remisyona ulaşmak için ikinci basamak tedavi ile tedavi edilmeli, ardından yüksek doz te-

davi ve otolog kök hücre transplantasyonu (OKİT) yapılmalıdır. Bu prosedürün, tedavi başarısızlığına kadar geçen sürede fayda sağladığını ancak sağ kalıma fayda sağlamadığını gösterilmiştir.[1,30]

Tablo 11. Hodgkin Lenfoma Tedavi Algoritması

ERKEN EVRE İYİ RİSKLİ HASTA GRUBUNDA 2 KÜR ABVD SONRASI (Ekstranodal tutulum yok, tutulu alan sayısı ≤2, ESH <50 mm/sa)	
DS 1-3	20 Gy TART veya DS 1-2 ise tek başına 1 veya 2 kür ek ABVD (toplam 3 veya 4 kür ABVD)
DS 4	2 Kür ABVD veya 30 Gy TART
DS 5	Biyopsi pozitif ise 2. Basamak tedavi
ERKEN EVRE İYİ RİSKLİ HASTA GRUBUNDA 2 KÜR ABVD SONRASI (Yukarıdakiler dışında tüm diğer)	
DS 1-2	1 kür ABVD + 30 Gy TART veya 2 kür ABVD (Toplam 4 kür)
DS 3	2 kür ABVD + 30 Gy TART
DS 4-5	2 kür BEACOPP + 30 Gy TART veya DS 4 olan hastalar 2 kür ABVD sonrası PET ile değerlendirilir.
ERKEN EVRE KÖTÜ RİSKLİ HASTA GRUBUNDA 2 KÜR ABVD SONRASI	
DS 1-3	2 Kür ABVD + 30 Gy TART 4 Kür AVD +/- veya DS 1-2 tek başına 2 kür ABVD ek verilebilir (Toplam 4 Kür ABVD)
DS 4-5	2 Kür BEACOPP + 30 Gy TART veya DS 4 olan hastalar 2 kür ABVD sonrası PET ile değerlendirilir
İLERİ EVRE HASTA GRUBUNDA 2 KÜR ABVD SONRASI	
DS 1-3	4 Kür AVD +/- TART
DS 4-5	2 kür BEACOPP + 30 Gy TART veya DS 4 olan hastalar 2 kür ABVD sonrası PET ile değerlendirilir
İLERİ EVRE HASTA GRUBUNDA 2 KÜR BEACOPP SONRASI (Seçilmiş Olguda)	
DS 1-2	2 kür BEACOPP +/- TART

<table>
<tr><td>DS 3-4</td><td colspan="3">4 kür BEACOPP +/- TART</td></tr>
<tr><td>DS 5</td><td colspan="3">2.Basamak Tedavi</td></tr>
<tr><td colspan="4">İLERİ EVRE HASTA GRUBUNDA 2 KÜR BEACOPP SONRASI
(Seçilmiş Olguda)</td></tr>
<tr><td>DS 5</td><td colspan="3">2.Basamak Tedavi</td></tr>
<tr><td>DS 1-3</td><td colspan="3">4 Kür ABVD +/- TART</td></tr>
<tr><td rowspan="3">DS 4</td><td rowspan="3">2 Kür BEA-COPP</td><td>DS 1-3</td><td>2 kür BEACOPP +/- TART</td></tr>
<tr><td>DS 4
(Biyopsi negatif)</td><td>2 kür BEACOPP +/- TART</td></tr>
<tr><td>DS 5</td><td>2.Basamak Tedavi</td></tr>
</table>

2.5.5 OKİT Öncesi Kurtarma Kemoterapisi Rejimleri

Herhangi bir çalışmada, refrakter veya relaps klasik Hodgkin lenfoma hastalarında kurtarma rejimlerinin etkinliğini karşılaştırılmamıştır. Kemoterapi seçimi, verilen ilk tedaviyi, kümülatif hematolojik olmayan toksisite ekleme riskini ve kök hücre toplama olasılığını hesaba katacak şekilde belirlenmelidir. Tedaviden önce kardiyak ve pulmoner fonksiyon değerlendirilmelidir. Kurtarma kemoterapisinin amacı, kemosensitif hastalık üretmektir ve refrakter hastalığı olan hastaların, relaps hastalarına göre daha düşük bir yanıt oranı vardır.[45]

Daha yaygın olarak kullanılan kurtarma kemoterapi rejimleri arasında sitarabin, gemcitabin-sisplatin (veya oksaliplatin-karboplatin), etoposid, ifosfamid veya bendamustin bulunur. eBEACOPP ile birinci basamak tedaviden sonra nüksler için deksametazon-yüksek doz sitarabin-sisplatin veya daha önce ABVD verilen hastalar için ifosfamid-karboplatin-etoposid gibi platin bazlı bir rejim kullanılması önerilmektedir. PET-CT ile yanıtı değerlendirmeden önce iki veya üç kurtarma rejimi döngüsü verilmesi gerekir.[46,47] İkinci basamak tedavinin iki veya üç döngüsünden sonra tam remisyona ulaşamayan hastalarda, tümör küçültülmesi ve kemosensitivite için çapraz dirençli olmayan ilaçlar (örn. gemcitabine, vinorelbine ve lipozomal doksorubisin veya bendamustin) içeren iki veya üç döngü kemoterapiden oluşan üçüncü basamak tedavi kullanılmalıdır.[48] Bu durumda, brentuksimab vedotinin tam remisyona ulaşmak için tek başına veya kemoterapiyle birlikte kullanılması önerilmektedir[49] İki kür kurtarma kemoterapisinden sonra yanıtlı olduğu PET-CT ile doğrulanan

ve kök hücre açısından uygun olan hastalar yüksek doz tedavi (çoğunlukla karmustin-etoposit-sitarabin-melfalan rejimi) alarak OKİT'e yönlendirilecektir. Ancak PET/BT'de pozitifliği devam eden hastalar ototransplantasyondan önce metabolik tam remisyona ulaşmak için üç ve dördüncü kürü almalıdır.[50]

2.5.6 Radyoterapi

Kurtarma tedavisine radyoterapiyi dahil etme kararı, önceki ışınlama, hastalığın lokalizasyonu ve kurtarma kemoterapisine yanıt dikkate alınarak bireysel olarak verilmelidir. RT lokalize relapslar için de kemoterapi ile kombine olarak tedaviye eklenmelidir. Sınırlı alan radyoterapisi, yüksek doz tedaviden önce metabolik tam remisyona ulaşmayan ve radyoterapiye uygun hastalığı olan hastalara uygulanabilir. Bu durumda, pulmoner toksisite riskini en aza indirmek için nakilden sonra hedef organlara bireysel olarak uyarlanmış, ilgili alan radyoterapisi kullanılması önerilir. Önerilen doz en az 30 Gy'dir.[51]

2.5.7 Nodüler Lenfosit Predominant HL Tedavisi

Hodgkin lenfomanın bu alt tipinin biyolojisi ve klinik seyri oldukça farklıdır. Bu nedenle bu tipin yönetimi, cHL yönetiminden farklıdır. Evre I hastalığı olan ve majör risk faktörü olmayan hastalarda, lenf nodunun cerrahi eksizyonu ve ardından yakın izlem yaklaşımı veya tutulu alan radyoterapisinin kullanımı potansiyel olarak küratiftir. Bu hastalarda hastalıksız sağkalım uzun olabilir ancak geç nüksler için yüksek risk altındadırlar. Uluslararası Lenfoma Radyasyon Onkolojisi grubunun güncel kılavuzları, erken evre NLPHL' yi tedavi etmek için 30-36 Gy kullanılarak tutulu alan radyoterapisini önermektedir.

İleri evre (III/IV) NLPHL' li hastaların prognozu, erken evre NLPHL' li hastalara göre daha kötüdür; sistemik semptomlar ve relapslar görülür. İleri evre NLPHL' li hastaların prognozu da ileri cHL'li hastaların prognozundan önemli ölçüde daha kötüdür ve sıklıkla düşük dereceli NHL'nin seyrine benzer. Bu hastalarda, ABVD kemoterapisi CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) gibi çoklu ajan kombinasyonları ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hücreler CD20 ifade ettiğinden, rituksimab monoklonal antikporu, ABVD kemoterapisiyle birlikte kullanılmaktadır.[35]

2.6 YAPAY ZEKA – RADYOMİK ANALİZİ

Yapay zeka (YZ) (Artificial Intelligence-AI) terimi ilk olarak 1956'da "düşünen makineler" adlandırmasıyla ortaya atıldı. YZ, bir makinenin yeterli sayıda temsili örnekten kalıpları ve ilişkileri öğrenme - tanıma ve bu bilgileri görünmeyen veriler üzerinde karar alma için etkili bir şekilde kullanma yeteneği olarak tanımlanabilir. YZ, makine öğrenimi ve derin öğrenmeyi kapsayan (ve bazen eşanlamlı olarak kullanılan) geniş bir terimdir. Makine öğrenimi YZ' nin bir alt alanıdır ve derin öğrenme, derin yapay sinir ağlarına (yani, birden fazla tamamen bağlı gizli katmanı olan yapay sinir ağları) odaklanan makine öğreniminin alt kümesidir. Son yıllarda, derin öğrenme, yüz tanıma ve görüntü sınıflandırması gibi bilgisayarlı görüş görevlerindeki başarısı nedeniyle muazzam bir ivme kazanmıştır. Derin öğrenmenin bu özelliği, kanser araştırmaları ve tıbbın çeşitli alanlarına uygulanabilirliğini genişletmiştir.

2.6.1 Radyomiks

Radyomiklerin onkolojide karar aşamalarına katkıda bulunma potansiyeli, bilgi ve analitik araçlar geliştikçe artmıştır. Yoğunluk, şekil, boyut veya hacim ve dokuya dayalı kantitatif görüntü özellikleri, klinik raporlar, laboratuvar test sonuçları ve genomik veya proteomik analizler tarafından sağlananlardan farklı olarak tümör fenotipi ve mikro çevresi hakkında bilgi sunar. Bu özellikler, diğer bilgilerle birlikte, klinik sonuç verileriyle ilişkilendirilebilir ve kanıta dayalı klinik karar desteği için kullanılabilir. Radyomikler, potansiyel olarak kanser tespitine, tanıya, prognozun değerlendirilmesine, tedaviye yanıtın tahminine ve hastalık durumunun izlenmesine yardımcı olabilecek çok sayıda görüntüleme biyobelirteci kaynağı sunmaktadır.[52,53]

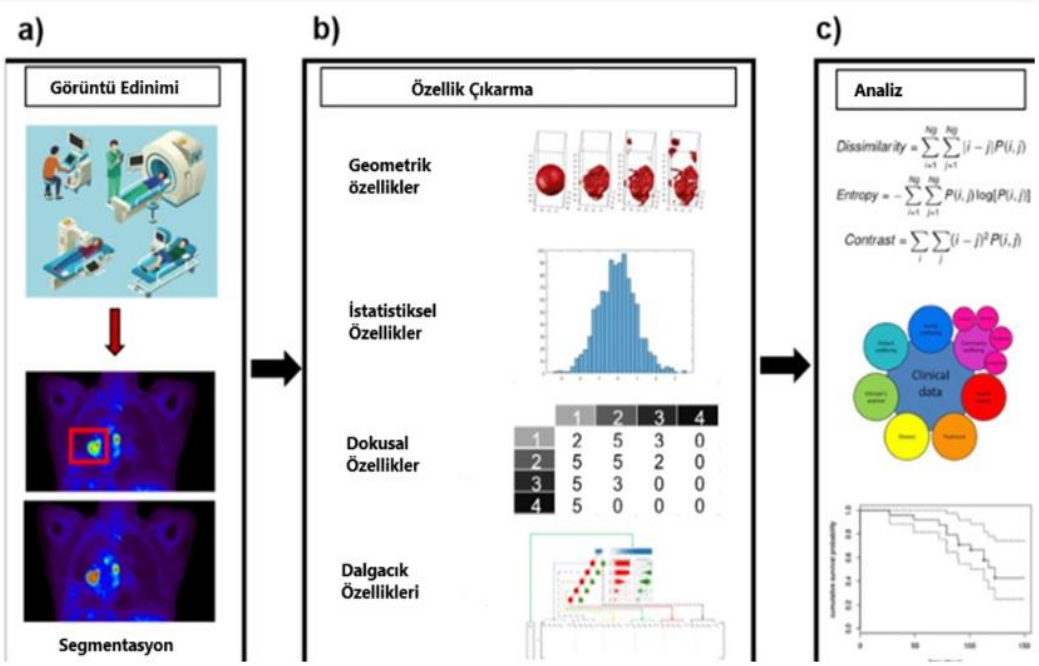
Klinik görüntüler rutin olarak kullanılandan daha fazla bilgi içerir. Geleneksel radyolojik görüntülerden, ayrıca 18F-FDG ve farklı radyonüklidler kullanılarak elde edilen PET görüntülerinden voksel yoğunluklarının (dokusal özellikler) mekansal dağılımını tanımlamak ve ölçmek için ek bilgiler kolayca çıkarılabilir. Radyomik; MR, BT, PET gibi tıbbi görüntüleme verilerinden elde edilen büyük miktardaki verinin, görüntü analizi ve yapay zeka teknikleri kullanılarak işlenmesi ve yorumlanmasıdır. Dijital tıbbi görüntülerin, radyomik denilen bir işlemle çıkarılabilir yüksek boyutlu verilere dönüştürülmesi, biyomedikal görüntülerin altta yatan patofizyolojiyi yansıtan bilgiler içerdiği ve bu ilişkilerin niceliksel görüntü analizleri yoluyla ortaya çıkarılabileceği düşüncesinden kaynaklanmaktadır. Radyomik süreç, görüntü elde edilmesi ve yeniden yapılandırma, görüntü segmentasyonu, özellik çıkarma ve nitelendirme, analiz ve model oluşturma gibi aşamalara ayrılır. (Şekil 6)

Seçilen görüntüleme modalitesi üzerinde bir ilgi alanı belirlenir ve segmente edilir. Radyomik özellikler, gri skala paternlerine, vokseller arası ilişkilere ve şekil özelliklerine dayanarak ROI' den çıkarılır. Segmentasyon aşamasından sonra çeşitli belirli yazılımlar ile farklı matematiksel algoritmalar kullanılarak kantitatif parametreler elde edilir. Radyomik özellikler, çeşitli özellik çıkarma algoritmalarından elde edilen histogram özellikleri, doku özellikleri ve model tabanlı, dönüşüm tabanlı ve şekil tabanlı özellikleri içerir. Eğrilik, basıklık, histogram entropisi ve tekdüzelik gibi histogram özelliklerine ek olarak, SUV max, SUV mean, SUV peak, metabolik tümör hacmi (MTV) ve toplam lezyon glikolizi (TLG) PET görüntülemede birinci dereceden özelliklerdir. Dokusal özellikler esas olarak şunlardan oluşur; mutlak gradyan, gri seviye eş zamanlı oluşum matrisi (GLCM), gri seviye çalışma uzunluğu matrisi (GLRLM), gri seviye boyut bölgesi matris (GLSZM), gri seviye mesafe bölgesi matrisi (GLDZM), komşuluk gri ton farkı matrisi (NGTDM) ve Komşuluk gri seviye fark matrisi (NGLDM).

Görüntülerden çıkarılabilecek olası radyolojik özellik sayısı neredeyse sınırsızdır. Özellikleri optimize etmek için, belirli bir sayıda bölme ve her bölmenin genişliği sabit tutulabilir. Bu süreçte, özelliklerin standardizasyonu, elastik ağlar, en az mutlak sapma ve seçim operatörü regresyonu gibi teknikler kullanılabilir. Ayrıca, maksimum alaka ve minimum yedeklilik prensiplerini (maximum relevance minimum redundancy) uygulayarak özellik indirgemenizi sağlar. Farklı yazılımlar ile elde edilen radiomic parametrelerinin standardize edilmesi ve tekrarlanabilir olması amacıyla Görüntü Biyobelirteç Standardizasyon Girişimi (IBSI - Image Biomarker Standardization Initiative) oluşturulmuştur. Kullanılan yazılım programının IBSI'ye uygun olması gereklidir. Daha sonra seçilen alt kümeler tanı, tedavi yanıt, risk faktörleri vb. ile korelasyonunu belirlemek amacıyla sınıflandırma modeline girdi olarak kullanılır.

Görüntüleme süreci, en kritik aşamalardan biridir. Aynı hastada çeşitli görüntüleme tekniklerinin uygulanmasıyla farklı görseller elde edilebilir. Cihazların farklılıkları, aynı cihazda değişik parametrelerin kullanımı ya da farklı protokollerin tercih edilmesi de görüntüleme sonuçlarında çeşitliliğe neden olur. Bu nedenle, birden fazla merkezin yer aldığı çalışmalar planlanırken bu durumlara özen gösterilmelidir. Ayrıca görüntülere uygulanan filtreleme, yoğunluk ayrıklaştırma gibi görüntü ön işleme ve filtrelenmiş geri projeksiyon, iteratif rekonstrüksiyon gibi rekonstrüksiyon aşamalarındaki farklılıklar sonuçta ulaşılacak olan radyomik verileri etkileyecektir. Segmentasyon manuel, otomatik veya yarı-otomatik

şekilde yapılabilir. Manuel segmentasyonda uygulamacılar arasında farklılıklar olabilmektedir. Otomatik ve yarı-otomatik segmentasyonunun ise tekrarlanabilirliği daha yüksek olmasına karşın artefakt ve gürültüden etkilenebileceği için doğruluğu daha düşük olabilmektedir. Yarı-otomatik segmentasyonda ise otomatik segmentasyona ek olarak uygulamacı da ikincil olarak değerlendirme yapmaktadır ve böylelikle tekrarlanabilirlik artmaktadır.[54]



Şekil 6. Radyomik - Görüntü İşleme Şeması. (a) Görüntü edinimi ve tümör segmentasyonu. (b) Segmentli tümörden farklı şekil, yoğunluk ve doku özelliklerinin çıkarılması. (c) Görüntüleme özelliklerini kullanarak tahmin modellerinin geliştirilmesi.

Kantitatif özellikler şekil özellikleri, birinci derece (First-Order Statistics), ikinci derece (Second-Order Statistics) ve üst düzey (High-Order Statistics) istatistiksel özellikler olarak ayrılmıştır. Sık kullanılan radiomiclerin tanımı Tablo 12'de özetlenmiştir.

Şekil özellikleri: İlgi alanının (ROI) şeklini ve hacmini, farklı ortogonal yönler boyunca maksimum çap, maksimum yüzey, tümör kompaktlığı ve küresellik gibi geometrik özelliklerini tanımlar.

Birinci dereceden istatistik özellikleri; uzamsal ilişkileri katmadan yani ROI' deki gri seviye yoğunluk dağılımlarından bağımsız olarak bireysel voksel değerlerinin dağılımını tanımlar. Oluşturulan histogram grafikleri üzerinden matematiksel hesaplamalar yapılarak görüntüdeki voksel yoğunluklarının ortalama, medyan, maksimum, minimum değerlerini ve bunların çarpıklığını (skewness - asimetri), basıklığını (düzlük), tekdüzeliğini (uniformity), rastgeleliğini (entropi) ve basıklığını (kurtosis) bildiren histogram tabanlı özelliklerdir. Histogram; görüntü voksel intensitelerinin grafik olarak sunulmasıdır. Basıklık; görüntü yoğunluk histogramında görüntü voksel değerlerinin dağılımının tepe noktası ile olan asimetrisidir. Çarpıklık ise ortalama değere göre olan asimetrisidir. Enerji ve entropi ise voksel yoğunluk değerlerindeki homojeniteyi ve değişkenliği yansıtmaktadır.

İkinci dereceden istatistik özellikleri; komşu vokseller arasındaki karşılıklı ilişkileri istatistiksel olarak hesaplayarak dokusal özellikleri çıkarır. Voksel yoğunluklarının uzamsal düzenlemesinin ve dolayısıyla lezyon içi heterojenliğin bir ölçüsüdür. Bu tür özellikler, sabit bir yön boyunca önceden belirlenmiş bir mesafede aynı yoğunluklara sahip voksellerin sıklığını (13 farklı yönde komşu voksel çiftlerinin ilişkisini) GLCM veya vokselin 3 boyuttaki komşu 26 voksel ile arasındaki gri seviye farklılığını ölçen NGTDM'den türetilebilir. GLCM matrisiyle ilgilenilen alanda; "Joint maximum", "Joint average", "Joint variance", "Joint entropy", "Difference variance", "Sum average", "Sum variance", "Sum entropy", "Angular second moment", "Contrast", "Dissimilarity", "Inverse difference", "Normalised inverse difference", "Inverse difference moment", "Normalised invers difference moment", "Inverse variance", "Correlation", "Autocorrelation", "Cluster shade" ve "Cluster prominence" gibi tekstür özellikleri elde edilir NGTDM'den "strenght", "complexity", "busyness", "contrast" ve "coarseness" parametreleri elde edilir

Yüksek dereceli istatistik özellikleri; 3 veya daha fazla vokselin birbiriyle olan ilişkisini inceleyen GLRLM ve GLSZM adlı matrislerden hesaplanır. Görüntülere filtreler veya matematiksel dönüşümler uygulandıktan sonra istatistiksel yöntemlerle elde edilir. Tekrarlayan veya tekrarlamayan desenleri tanımlamak, gürültüyü bastırmak veya ayrıntıları vurgulamak amacıyla yapılır. GLRLM, sabit yönler boyunca aynı yoğunluğa sahip ardışık

vokselleri ölçen gri seviye çalışma uzunluğu matrisidir. GLRLM matrisi üzerinden, “Short Runs Emphasis (SRE)”, “Long Runs Emphasis (LRE)”, “Low Grey Level Run Emphasis (LGRE)”, “High Grey Level Run Emphasis (HGRE)”, “Short Run Low Grey Level Emphasis (SRLGE)”, “Short Run High Grey Level Emphasis (SRHGE)”, “Long Run Low Grey Level Emphasis (LRLGE)”, “Long Run High Grey Level Emphasis (LRHGE)”, “Grey Level Non Uniformity (GLNU)”, “Run Length Non Uniformity (RLNU)” ve “Run Percentage (RP)” gibi parametreler hesaplanır. GLSZM, aynı gri seviyeye sahip vokselle-rin komşulukları boyunca ne kadar devam ettiğini hesaplar ve buna göre matris oluşturulur. GLSZM matrisi üzerinden, “Small Zone Emphasis (SZE)”, “Large Zone Emphasis (LZE)”, “Low Grey Level Zone Emphasis (LGZE)”, “High Grey Level Zone Emphasis (HGZE)”, “Small Zone Low Grey Level Emphasis (SZLGE)”, “Small Zone High Grey Level Emphasis (SZHGE)”, “Large Zone Low Grey Level Emphasis (LZLGE)”, “Large Zone High Grey Level Emphasis (LZHGE)”, “Grey Level Non Uniformity (GLNU)”, “Normalised Grey Level Non Uniformity (GLNU.NORM)”, “Zone Size Non Uniformity (ZSNU)”, “Normalised Zone Size Non Uniformity (ZSNU.NORM)”, “Zone Percentage (ZP)”, “Grey Level Variance (GL.VAR)”, “Zone Size Variance (ZS.VAR)”, “Zone Size Entropy (ZS.ENTR)” gibi parametreler hesaplanmaktadır. [55]

Tablo 12: Sık Kullanılan Radyomiklerin Tanımı[56]

Matris	Parametre	Açıklama
GLCM	Homojenite	Matristeki elemanların dağılımının diagonale yakınlığını ölçer
	Uniformite	Matristeki kareli elemanların toplamını ölçer. Sabit bir görüntü için uniformite 1'dir.
	Kontrast	Kontrastı veya yerel yoğunluk değişimini ölçer. Diyagonalden uzaktakileri destekler
	Entropi	Bir rastgelelik ölçüsüdür. Homojen olmayan dokular düşük entropiye sahipken, homojen dokular yüksek entropiye sahiptir.
NGTDM	Kabalık (coarseness)	Her voksel ile bitişik görüntü düzlemlerindeki komşu vokseller arasındaki farklara dayanarak, bir görüntü içindeki ayrıntı düzeyini ölçer. Dokunun en temel özelliği olarak tanımlanır
	Karmaşıklık (complexity)	Bilgi içeriği yüksekse ve birçok gri değer mevcutsa bir doku yüksek karmaşıklığa sahiptir. Karmaşıklık, yoğunluk değerleri arasındaki normalleştirilmiş fark çiftlerinin toplamıdır.
	Kontrast	Bu değer, yoğunluktaki yerel değişim miktarı ile artar. Yüksek kontrast komşu bölgeler arasındaki yoğunluk farkının büyük olduğu anlamına gelmektedir.
	Meşgullük (busyness)	Meşgul bir doku bir pikselden komşusuna yoğunlukta hızlı değişikliklerin olduğu bir dokudur. Daha yüksek bir meşguliyet değeri, yoğunluk değerlerindeki uzamsal değişikliklerin sıklığını vurgulamaktadır.
GLSZM	Kısa Bölge Vurgusu	Küçük bölgelerin dağılımını ölçer. İnce dokular için değer yüksektir.
	Non-uniformite yoğunluk	Görüntü içinde gri düzey değerlerinin benzerliğini ölçer. Görüntü boyunca gri seviye değerleri benzerse değer küçük olmaktadır.
	Bölge Yüzdesi	Bir görüntüdeki bölgelerin homojenliğini ve belirli bir yöne dağılımını ölçer. Bölgelerin boyutu tüm gri seviyeler için 1 olduğunda en büyük değeri almaktadır.

	Yoğunluk Değişkenliği	Görüntü içinde gri düzey değerlerinin benzerliğini ölçer. Gri seviye değerleri görüntü boyunca benzerse küçük değer almaktadır.
	Bölge Boyutu Değişkenliği	Görüntü boyunca bölgelerin boyutunun benzerliğini ölçer. Bölge boyutları görüntü boyunca benzerse küçük değer almaktadır.
GLRLM	Kısa Dönem Vurgu	Kısa dönemlerin dağılımını ölçer. Kısa dönemlerin oluşumuna bağlıdır. İnce dokularda en büyük değeri alması beklenir.
	Gri Seviye non-uniformite	Görüntü içinde gri seviye değerlerinin benzerliğini ölçer. Gri düzey değerleri görüntüde benzerse değer küçük olmaktadır.
	Akış uzunluğu değişkenliği	Görüntü boyunca bölgelerin boyutunun benzerliğini ölçer. Akış uzunlukları görüntü boyunca benzerse küçük değer almaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 14/12/2023 tarihli, KÜ GOKAEK – 2023/20.14 karar numarası ve 2023/405 Proje Numaralı onayı ile Hodgkin lenfoma hastalarında F-18 FDG PET/BT'den edilen metabolik-volümetrik ve Radyomik parametrelerin prognozu öngörme performansını incelemek amaçlandı.

3.1. Hasta Popülasyonunun Seçimi

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ve Hematoloji Anabilim dalları arşivleri taranarak Ekim 2012 ile Eylül 2023 tarihleri arasında histopatolojik olarak Hodgkin Lenfoma tanısı almış; ayrıca evreleme ve ara değerlendirme amacıyla [^{18}F]FDG PET/BT taraması hastanemizde yapılmış olan hastalar değerlendirildi. Hastaların histopatolojik, [^{18}F] FDG PET/BT verileri ve demografik bilgileri hastane bilgi yönetim sistemi (NUKLEUS) ve Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri (PACS) üzerinden elde edilerek retrospektif olarak incelendi. Yine hastaların Progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım bilgileri NUCLEUS ve Hematoloji arşivinden sağlandı.

Çalışma popülasyonumuz biyopsi sonuçlarına ve PET/BT görüntülerime ulaşılabilen hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo 13'de yer almaktadır. Çalışma kapsamında arşiv taramasından HL hastası olduğu belirlenen 225 hasta incelendi. Gerekli kriterleri karşılayan 135 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2.Veri Toplama Gereçleri

HL hastalarında yaş, cinsiyet, lenfoma alt tipi, tanı alma tarihi, Evreleme PET/BT çekim tarihi, evreleme görüntülemesinin öncesindeki 1 ay içinde bakılmış olan serum albümin, sedimentasyon, hemoglobin, lökosit ve lenfosit düzeyleri, Evreleme PET/BT üzerinden Ann Arbor Evresi, ekstranodal tutulum , nodal alan sayısı, bulky kitle varlığı, B semptomu varlığı, ara değerlendirme PET/BT'den elde edilen DS, son takip tarihi, ölüm durumu, nüks olup olmaması, nükse kadar geçen süre ve ölüm varlığında ölüme kadar geçen süre retrospektif olarak hematoloji poliklinik dosyalarından ve elektronik hastane veri tabanından tarandı. Her hasta için ayrı ayrı olacak şekilde Microsoft Excel programına

Tablo 13. Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Dahil Etme Kriterleri	**Dışlama Kriterleri**
1. HL tanısı alan	1.18 yaş altındaki hastalar
2. HL evrelemesi ve KT sonrası ara değerlendirme için hastanemizde ^{18} FDG PET/BT görüntüleri bulunan	2. Evreleme amaçlı yapılan [^{18}F] FDG PET/BT görüntüleme öncesi onkolojik tedavi almış
3. [^{18}F] FDG PET/BT taraması öncesi 60 gün içerisinde yapılmış ayrıntılı histopatolojik inceleme verilerinin olması	3. Evreleme ve/veya iPET Dış merkezde yapılmış olan hastalar
	4. ikincil malignite tanısı olan hastalar
	5. Çok düşük F-18 FDG tutulumu gösteren lezyonlardan oluşan hastalık (SUVmax 2,5'ten küçük)
	6. F-18 FDG enjeksiyonu öncesi açlık kan şekeri >150 mg/dl olan hastalar

kaydedildi. Tanı tarihi; patoloji raporuna ulaşılabilmişse doku örneğinin alındığı gün olarak kabul edildi. Patoloji raporuna ulaşılamamışsa; evreleme PET/BT'nin çekim tarihi olarak kabul edildi. Son 6 ay içerisinde %10' un üzerinde kilo kaybı, 38°C üzerinde ateş ve gece terlemesi olması B semptomu olarak değerlendirildi. Kemik iliği tutulumunu belirleyebilmek için varsa kemik iliği biyopsi - aspirasyon sonuçları yoksa PET/BT görüntüleri dikkate alındı. Ann-Arbor evreleme sistemine göre hastalar 1, 2, 3, 4 şeklinde evrelere ayrıldı, bunlar da kendi aralarında erken evre (1, 2) ve ileri evre (3, 4) olarak gruplandırıldı. Erken evre

hastalar için tanı anındaki tutulu nodal alan sayısı, bulky kitle varlığı, kitle mediasten oranı (MMR 33), sedimentasyon ve B semptomu durumu kaydedilerek risk grubu belirlendi. Risk faktörü olan ve olmayan grup olarak 2 grup oluşturuldu. İleri evre hastalar için Albumin, Hemoglobin, cinsiyet, Yaş, Evre, Lökosit sayısı, Lenfosit sayısı kullanılarak hastaların IPS-7 skoru hesaplandı. 0-2 puan düşük risk bir gruba; 3-4 puan orta riskli hastalar ve 5-7 puan yüksek riskli hastalar diğer gruba ayrılacak şekilde 2 grup oluşturuldu. Sonuçta erken evre risk faktörü olmayan 26 hasta, erken evre risk faktörü bulunan 26 hasta, ileri evre düşük riske sahip 41 hasta ve son olarak ileri evre orta - yüksek riskli 42 hastadan oluşan 4 grup elde edilmiş oldu. Ayrıca 2 veya 3 kür kemoterapi sonrası çekilen iPET/BT'ye göre DS belirlendi. DS 1-2-3 tedaviye yanıtlı, DS 4-5 tedaviye yanıtsız olarak tüm hastalar 2 gruba ayrıldı. Evreleme PET/BT görüntülerinden elde edilen metabolik- volümetrik parametreler ile doku analizi parametreleri; iPET tedavi yanıtlı- yanıtsız 2 grup, erken evre – ileri evre 2 grup, risk faktörlerine göre oluşturulmuş 4 grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca bu parametrelerin genel sağkalım ve olaysız sağkalımı öngörmedeki değeri araştırıldı

3.3 Görüntüleme Protokolü

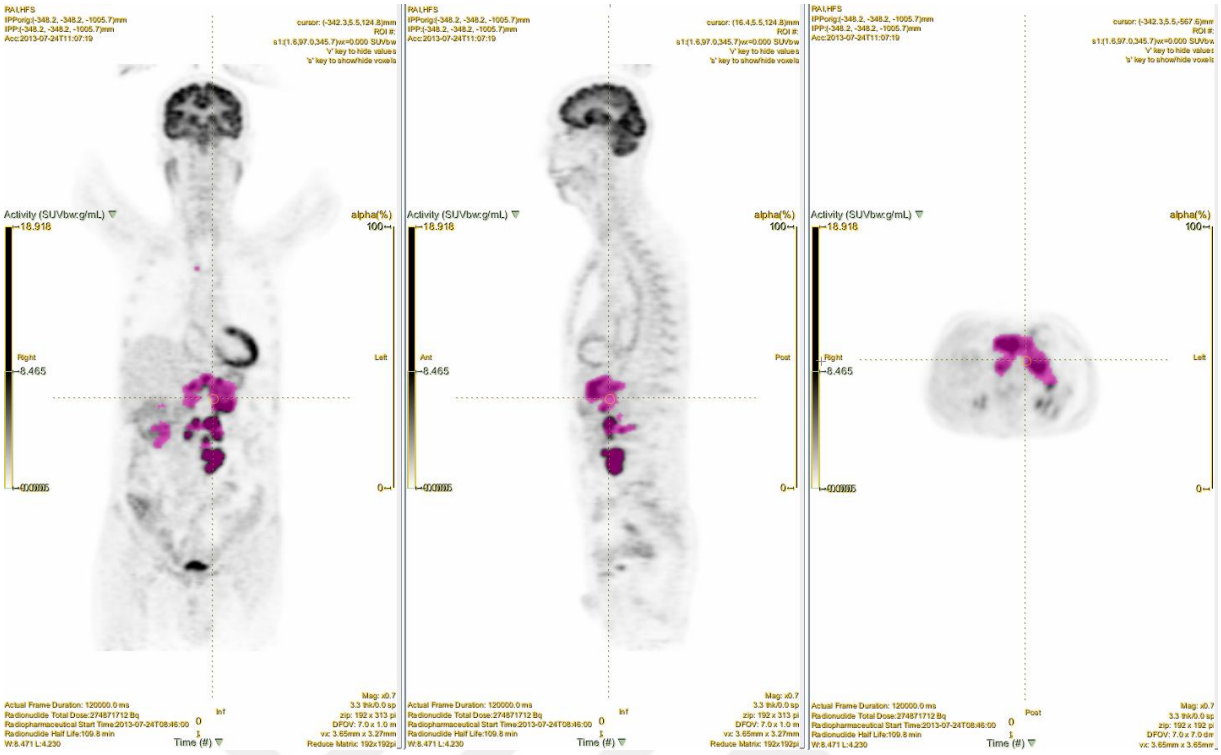
PET/BT görüntüleme GE Healthcare Discovery 690 PET/CT cihazı kullanılarak elde edildi. Görüntüleme öncesi 4-6 saatlik açlığı takiben kan glukoz düzeyi <150 mg/dl olan hastalara vücut ağırlıklarına uygun olarak 4,5- 14,5 mCi (min-max) arasında [^{18}F] FDG iv olarak verildi. Enjeksiyonu takiben hastalar yaklaşık 1 saat dinlendirildi. Sonrasında çekime alındı. PET/BT çekimleri supin pozisyonda, çekim alanı kafa tabanı- üst uyluk seviyesini kapsayacak şekilde belirlendi. Atenuasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon amacıyla düşük doz (120 keV, 10-90 mAs, kesit kalınlığı: 2,5 mm) BT çekimi yapıldı. Ardından yatak başı 2 dakika sürecek biçimde PET (3D mod) görüntüleri elde edildi. PET görüntüleri Filtered Back-Projection (FBP) ve İteratif Rekonstrüksiyon (İR) algoritmaları aracılığı ile rekonstrükte edilerek transvers, koronal ve sagital kesit görüntüleri elde edildi.

3.4 Doku Analizi Protokolü

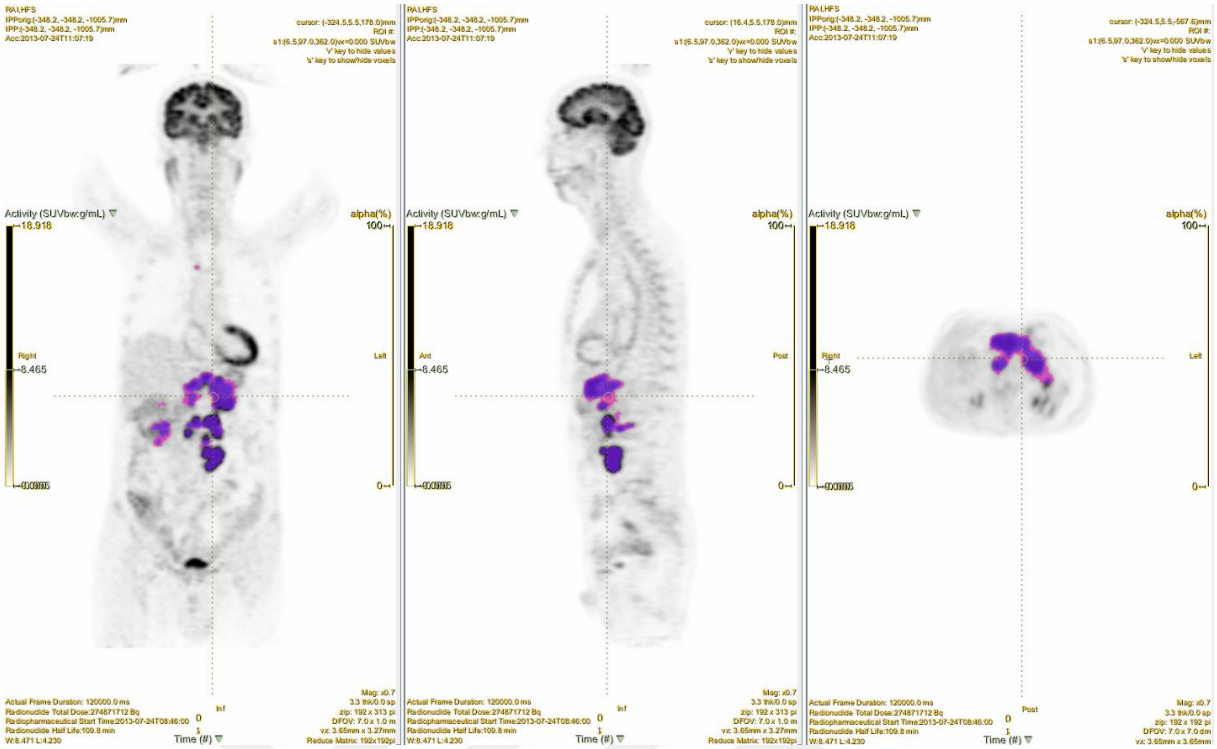
F-18 FDG PET/BT görüntülerinden hastalara ait DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatındaki görüntüler iş istasyonundan elde edildi. Bu formattaki görüntüler Java dilinde geliştirilen ve IBSI' ye uygun olan Local Image Features Extaction (LIFEx) 7.4.0 yazılımında (www.lifexsoft.org) işlenmek üzere farklı bir bilgisayara aktarıldı [57]. Hedef lezyonlar yarı otomatik yöntemle 3 boyutlu olarak segmente

edildi. Yalnızca PET görüntüleri üzerinden segmentasyon yapıldı. SUV 2.5, SUV 4.0 ve SUVmax değerinin %40'ı olarak 3 farklı eşik değer (threshold) kullanıldı.[58, 59] (Şekil 7) Segmentasyondan sonra yapılan görüntü işleme aşaması oldukça önemlidir. Doku analizi çalışmalarına bir standardizasyon getirmek ve yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırma yapılabilmesine olanak sağlamak amacıyla radyomik verileri hesaplanmadan önce görüntü işleme aşamasında uygun parametrelerin belirlenmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmaların sayısı arttıkça en doğru ve uygun yöntem tabi ki belirlenecektir. Bu çalışmada literatürde çoğunlukla kullanıldığı görülen sınırlamalar uygulanmıştır. Doku matrisleri 3x3x3 mm'lik mekansal (spatial) yeniden örnekleme yapıldıktan sonra PET verileri için yoğunluk ayrıklaştırması, 64 bölmeli gri seviye sayısı ve 0 ile 20 arasında mutlak ölçek sınırları ile işlendi.[60, 61] (Şekil 8) Her lezyonun SUVmax, SUVmean, SUVmin, MTV, TLG değerleri ile birlikte şekil özellikleri, histogram özellikleri, GLCM, NGTDM, GLRLM ve GLZSM matrislerinden elde edilen 121 adet tekstür parametresi kantitatif olarak kaydedildi. (Tablo 12) Bu değerler kullanılan 3 farklı treshold için ayrı ayrı ayrı kaydedildi. Ayrıca her hasta için Dmax, yani '3 boyutlu incelemede 2 lezyon arasındaki maksimum mesafe' çıkarılmıştır.

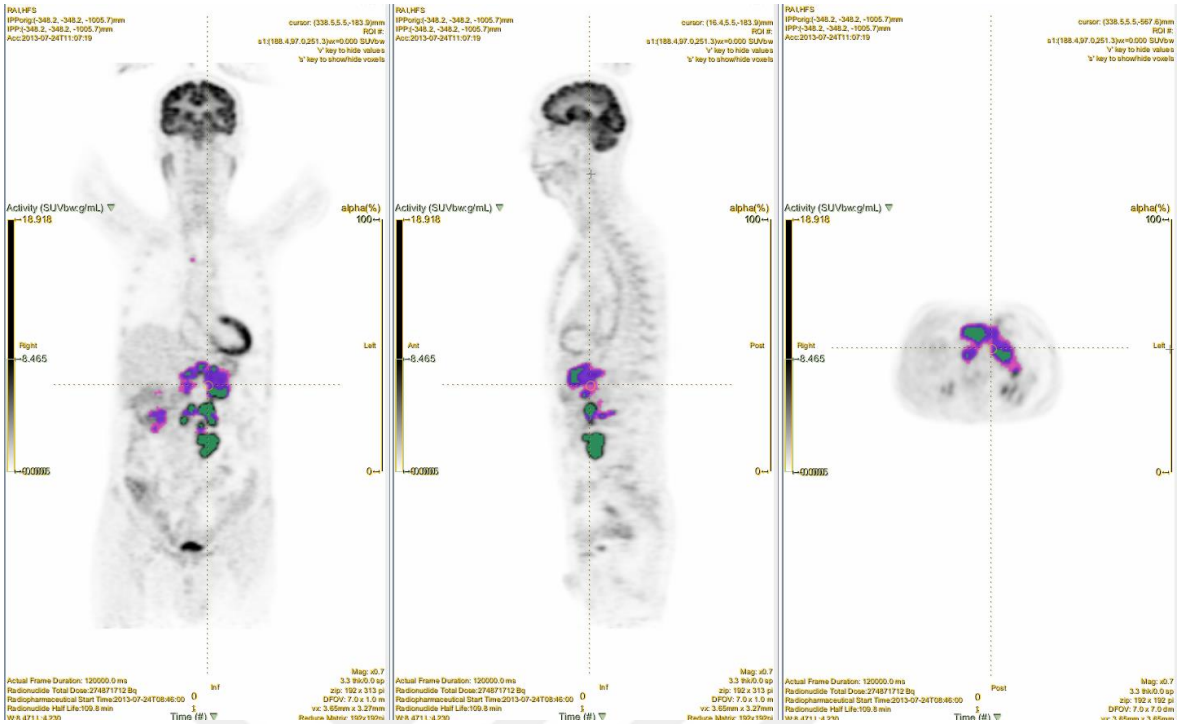
Şekil 7. a) LIFEx 7.4.0 Yazılımı ile 2.5 SUV Eşik Değeri Kullanılarak Yarı Otomatik Segmentasyon Örneği



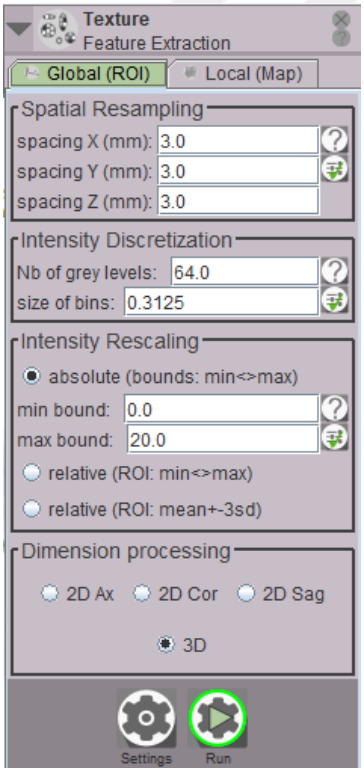
Şekil 7. b) Aynı hastanın 4.0 SUV Eşik Değeri Kullanılarak (mor) Yarı Otomatik Segmentasyon Örneği



Şekil 7. c) Aynı Hastanın SUVmax'ın %40'ı Eşik Değeri Kullanılarak (yeşil) Yarı Otomatik Segmentasyon Örneği



Şekil 8. Segmentasyonda Belirlenen Parametreler



Tablo 14. LIFEx Programı ile Elde Edilen Konvansiyonel, Histogram-şekil temelli ve Doku Analizi Parametreleri

Konvansiyonel	SUVmax, SUVmean, SUVmin, MTV, TLG,Dmax

Şekil temelli	ApproximateVolume, SurfaceArea, SurfaceToVolumeRatio, Compactness1, Compactness2, SphericalDisproportion, Sphericity, Asphericity, CentreOfMassShift, Maximum3Ddiameter, Integrated Intensity
Intensity based özellikler	Minimum, Mean, Median, maksimum Intensity, Variance, Skewness, Kurtosis, 10th/25th/50th/75th/90th percentiles, Standart deviation, Interquartile range, Range, Mean absolute deviation, Robust mean absolute deviation, Median absolute deviation, Coefficient of variation, Quartile coefficient of dispersion, Area under curve IVH, Energy, Root mean square, Global intensity peak
Intensity histogram özellikleri	Mean, Variance, Skewness, Kurtosis, Median, Minimum grey level, 10th/25th/50th/75th/90th percentiles, Standart deviation, Maximum grey level, Mode, Interquartile range, Histogram range,Mean absolute deviation, Robust mean absolute deviation, Median absolute deviation, Coefficient ofvariation, Quartile coefficient of dispersion, Entropy log10, Entropy log2, Area under curve IVH, uniformity, Root mean square, Maximum Histogram Gradient, Maximum Histogram Gradient Grey Level, Minimum Histogram Gradient, Minimum Histogram Gradient Grey Level
GLCM	Joint Maximum, Joint Average, Joint Variance, Joint Entropy Log2, Joint Entropy Log10, Difference Average, DifferenceVariance, Sum Average, SumVariance, SumEntropy, Angular Second Moment, Contrast, Dissimilarity, Inverse Difference, Normalised Inverse Difference, Inverse Difference Moment, Normalised Inverse Difference Moment, Inverse Variance, Correlation, Autocorrelation, Cluster Tendency, Cluster Shade, Cluster Prominence
GLRLM	Short Runs Emphasis, Long Runs Emphasis, Low Grey Level Run Emphasis, High Grey Level Run Emphasis, Short Run Low Grey Level Emphasis, Short Run High Grey Level Emphasis, Long Run Low Grey Level Emphasis, Long Run High Grey Level Emphasis, Grey Level NonUniformity, Run Length NonUniformity, Run Percentage
NGTDM	Coarseness, Contrast, Busyness, Complexity, Strength
GLSZM	Small Zone Emphasis, Large Zone Emphasis, Low Gray Level Zone Emphasis, High Gray Level Zone Emphasis, Small Zone Low Grey Level Emphasis, Small Zone High Grey Level Emphasis, Large Zone Low Grey Level Emphasis, Large Zone High Grey Level Emphasis, Grey Level NonUniformity, Normalised Grey Level NonUniformity, Zone Size NonUniformity, Normalised Zone Size NonUniformity, Zone Percentage, Grey Level Variance, Zone Size Variance, Zone Size Entropy

3.5 İstatiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve MedCalc 14 programları ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-

Smirnov testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılım varsayımının sağlandığı değişkenler için bağımsız örneklem t testi ve tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılım varsayımının sağlanmadığı değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalarda Tukey ya da Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile belirlendi. Çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon analizi kullanıldı. Eşik değer (cut-off), AUC (area under the curve-eğri altında kalan alan), sensitivite ve spesifite değerleri ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi ile hesaplandı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi ve Cox regresyon analizi kullanıldı. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinikopatolojik Tanımlayıcı Bulgular

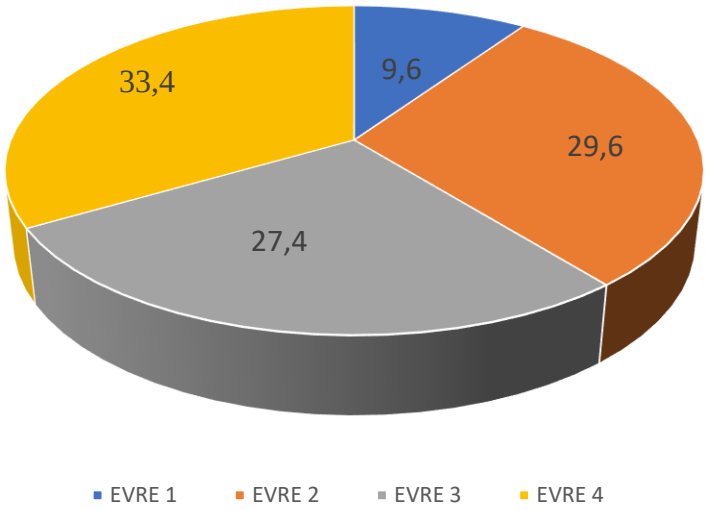
Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp kliniğinde evreleme amacıyla F-18 FDG PET/BT görüntülemesi yapılan 135 HL hastası dahil edildi. Hastaların yaşları 18 ile 86 aralığında değişmekte olup ortalama yaş 40,2 ± 16,4 olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 80'i (%59,3) Erkek, 55'i (%40,7) kadındı. Histopatolojik alt gruplara NUKLEUS' ta yer alan patoloji raporlarından ya da hematoloji arşivinden ulaşılmıştır. Ancak 17 hastada yalnızca Klasik Hodgkin Lenfoma tanısına ulaşılmış olup, alt tip bilgisi elde edilememiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 135 HL tanısı olan hastanın sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 15'de özetlenmektedir. Hastaların cinsiyetlerine göre tedaviye yanıtlarına bakıldığında 80 erkek hastanın 12'sinin(%15) tedaviye yanıtsız grupta yer aldığı; 55 kadın hastanın ise 11'inin (%20) tedaviye yanıtsız grupta yer aldığı görülmüştür. (Tablo 16) Tedavi yanıtlarında cinsiyetler arası anlamlı farklılık bulunmamıştır. (p: 0.599 - Ki-Kare)

Ann Arbor Evreleme sistemine göre erken evre (Evre 1-2) hasta sayısı 53 (39,3) iken, ileri evre (Evre 3-4) hasta sayısı 82 (%60,7) idi. Bunların içinde 13 hasta (%9,6) Ann Arbor Evre 1, 40 hasta (%29,6) Evre 2, 37 hasta (%27,4) Evre 3, 45 hasta (%33,4) Evre 4 olarak saptandı. (Şekil 9) iPET bulguları değerlendirildiğinde 112 (%83) hastanın DS 1,2 veya 3 grubunda yani tedaviye yanıtlı kabul edilen grupta yer aldığı; 23 (%17) hastanın ise DS 4 veya 5 grubunda yani tedaviye yanıtsız kabul edilen grupta yer aldığı görülmüştür. Erken evre hastalarda yalnızca % 7.5 (4/53) tedavi yanıtsızlığı görülürken; İleri evre hastalıkta bu %23,2'dir (19/82) (Tablo 17) Tedaviye yanıt anlamında evre grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. (p: 0.034 Ki-Kare) Hastalar klinik risk faktörlerine göre sınıflandırıldığında 26 (%19,3) hasta Evre 1-2 düşük riskli, 26 (%19,3) hasta Evre 1-2 yüksek riskli, 41 (%30,4) hasta Evre 3-4 düşük riskli, 42 (%31,1) hasta Evre 3-4 yüksek risklidir. Bu 4 grup arasında tedavi yanıtında anlamlı fark bulunmamıştır. (p: 0.096 – Pearson Ki-Kare) (Tablo 18)

Tablo 15. Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Göre Dağılımı

Özellikler	Hasta Dağılımı (n=135)
Yaş	40,2 ± 16,4 yıl
Cinsiyet	
Erkek Kadın **Ann Arbor Evresi**	80 (%59,3) 55'i (%40,7)
Evre 1 Evre 2 Evre 3 Evre 4 **Risk Grupları**	13 (%9,6) 40 (%29,6) 37 (%27,4) 45 (%33,4)
Evre 1-2 Risk faktörü yok Evre 1-2 Risk faktörü var Evre 3-4 düşük risk Evre 3-4 orta risk Evre 3-4 yüksek risk **Histopatolojik Alt Tip**	26 (%19,2) 27 (%20) 41 (%30,4) 31 (%23) 10 (%7,4)
Nodüler Sklerozan Mikst Selüler Lenfositten Zengin Lenfositten Fakir cHL (alt tip belirtilmemiş) Nodüler Lenfosit Predominant **iPET Deauville Skoru**	60 (%44,5) 31 (%23) 8 (%6) 4 (%3) 17 (%12,5) 15 (%11)
DS 1 DS 2 DS 3 DS 4 DS 5 **Takip**	64 (%47,4) 40 (%29,6) 8 (%5,9) 19 (%14,1) 4 (%3)
Nüks Görülen **Sağkalım Bilgisi**	24 (%17,8)
Hayatta Exitus	119 (%88,1) 16 (%11,9)

Şekil 9. Hastaların Evrelere Göre Dağılımı (%)



Tablo 16. Cinsiyete Göre Tedaviye Yanıt Dağılımı

		DS 1-2-3	4-5	Toplam
CİNSİYET	E	68	12	80
	K	44	11	55
Total		112	23	135

(p: 0.599 - Ki-Kare)

Tablo 17. Başlangıç Evresine Göre Tedaviye Yanıt Dağılımı

		DS		Toplam
		1-2-3	4-5	
EVRE	Evre 1-2	49	4	53
	Evre 3-4	63	19	82
Total		112	23	135

(p: 0.034 - Ki-Kare)

Tablo 18. Risk Gruplarına Göre Tedavi Yanıt Dağılımı

		DS 1-2-3	DS 4-5	Toplam
RİSK GRUBU	Evre 1-2 risk faktörü yok	26	1	27
	Evre 1-2 riskli	23	3	26
	Evre 3-4 düşük risk	33	8	41
	Evre 3-4 yüksek risk	30	11	41
Total		112	23	135

(p:0.096 – Pearson Ki-Kare)

4.2. [^{18}F] FDG PET/BT Bulguları

Çalışmamız kapsamında 135 HL hastasının evreleme [^{18}F] FDG PET/BT bulguları incelendi. Ann Arbor Evreleme Sistemine göre evresi tespit edildi. Ayrıca her bir hastanın evreleme [^{18}F]FDG PET/BT görüntülerinde HL lezyonlarına yönelik metabolik ve volümetrik parametrelerini elde etmek için DİCOM görüntüleri arşivden alınmış olup, LIFEx programı aracılığıyla SUVmax:2.5 ; SUVmax:4.0 VE SUVmax' ın %40'ı olmak üzere üç farklı eşik değer kullanılarak yarı-otomatik segmentasyon yöntemi ile ilgi alanı oluşturuldu. HL lezyonlarına yönelik 11 farklı semikantitatif parametre elde edildi. Elde edilen parametreler Dmax, SUVmax ve her bir eşik değer için ayrı ayrı SUVmean, MTV ve TLG idi. İlk olarak hastalar iPET değerlendirmesinde tedavi yanıtına göre DS 1,2,3 olan hastalar ve DS 4,5 olan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Tanımlanan parametreler Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinde normal dağılım göstermediği için ortanca (%25- %75 persantil) olarak verildi. DS' na göre yapılan bu gruplamada evreleme PET/BT'nin metabolik ve volümetrik parametreleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. ($p > 0.005$) (Tablo 19)

Tablo 19. Evreleme PET/BT Metabolik ve Volümetrik Parametrelerinin DS ile İlişkisi

	DS 1,2,3 (n: 112)		DS 4,5 (n: 23)		
	Ortanca (Median)	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**p**
Dmax	274.15	(148.2-484.5)	397.9	(173.4-623.1)	0.061
SUVmax	13.97	(10.7-18.78)	16.08	(13.95-18.91)	0.124
SUV (2,5)mean	4.78	(4.17-6.05)	5.29	(4.24-6.68)	0.361
MTV (2,5)	195.67	(59.07-446.95)	305.73	(128.33-493.24)	0.157
TLG (2,5)	993.11	(316.23-2376.69)	1465.25	(551.03-2665.18)	0.169
SUV (4,0)mean	5.93	(5.39-6.98)	6.62	(5.56-7.21)	0.261
MTV (4,0)	115.09	(29.44-232.52)	109.6	(60.65-286.78)	0.261
TLG (4,0)	734.63	(180.8-1634.22)	759.8	(368.72-1957.89)	0.249
SUV (%40)mean	7.57	(5.79-10.02)	8.73	(7.02-10.18	0.194
MTV (%40)	50.46	(24.35-103.61)	53.56	(32.98-74.13)	0.792
TLG (%40)	399.28	(152.44-878.33)	417.98	(230.79-760.68)	0.574

$p<0.05$, Mann-Whitney U testi

Ayrıca Tablo 14'te verilen LIFEx yazılımı ile elde edilmiş olan histogram-şekil temelli ve doku analizi parametreleri SUV 2,5; SUV 4,0 ve SUVmax %40 eşik değerlerine göre DS grupları arasında (DS 1,2,3 n:112 ve DS 4,5 n:23) karşılaştırılmıştır. SUV 2,5 eşik değeri kullanıldığında bu parametrelerden hiçbiri DS'unu öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p değeri 0.077 ile 0,991 arasında değişmektedir.) SUV 4,0 eşik değeri kullanıldığında yalnızca GLSZM Low Gray Level Zone Emphasis (p: 0.033) ve GLSZM Small Zone Low Grey Level Emphasis (p: 0.007) parametreleri DS'unu öngörmede anlamlı bulunmuştur. Karşılaştırılan diğer parametrelerin p değerleri 0.086 ile 0.995 arasında değişmektedir. SUVmax %40 eşik değeri kullanıldığında ise yalnızca Intensity Based Minimum Intensity (p: 0.007) ve Intensity Histogram Minimum Grey Level (p: 0.01) parametreleri DS'unu öngörmede anlamlı bulunmuştur. (Tablo 20) Karşılaştırılan diğer parametrelerin p değerleri 0.054 ile 0.963 arasında değişmektedir. Ayrıca DS tahmininde anlamlı bulunan parametreler için ROC analizi yapılmıştır. (Tablo 21)

Tablo 20. DS Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri

		DS 1,2,3 (n:112)		DS 4,5 (n:23)		
		Ortanca (Median)	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**P değeri**
SUV 4,0 Eşik	GLSZM Low Gray Level Zone Emphasis	0.0033285570	(0.0026289105-0.0040003875)	0.0028209897	(0.0022848843-0.0035831922)	**0.033***
	GLSZM Small Zone Low Grey Level Emphasis	0.0019944424	(0.0016535752-0.0023155582)	0.0016919212	(0.0013734995-0.0019680363)	**0.007***
SUXmax %40 Eşik	Intensity Based Minimum Intensity	3.636693478	(3.009408257-4.921905994)	4.610332966	(4.188956261-5.618695736)	**0.007***
	Intensity Histogram Minimum Grey Level	12.0	(10.0-16.0)	15.0	(14.0-18.0)	**0.010***

İkinci analizde, erken evre (n:53) ve ileri evre (n:82) olarak iki gruba ayrılan hastaların evreleme PET/BT görüntüleri üzerinden elde edilen metabolik, volumetrik ve radiomic doku parametreleri karşılaştırılmıştır. Dmax, SUVmax, seçilmiş olan SUV 2.5, SUV 4.0 ve SUV %40 eşik değer için de MTV ve TLG değerlerinin iki grup arasında anlamlı fark gösterdiği bulunmuştur. (Tablo 22) Ayrıca üç eşik değer için de histogram-şekil temelli ve doku analizi parametrelerinin analizi yapılmış sonuçlar EK-1'de sunulmuştur.

Üçüncü analizde hastalar risk faktörlerine göre 4 gruba ayrılmış; 26 (%19,3) hasta Evre 1-2 düşük riskli, 26 (%19,3) hasta Evre 1-2 yüksek riskli, 41 (%30,4) hasta Evre 3-4 düşük riskli, 42 (%31,1) hasta Evre 3-4 yüksek riskli grupta yer almıştır. Kruskal Wallis Testi ile evreleme PET/BT görüntüleri üzerinden elde edilen metabolik, volumetrik ve üç eşik değer için ayrı ayrı radiomic doku parametrelerinde gruplar arası fark olup olmadığına bakılmış-

tır. Sonuçlar EK-2'de sunulmuştur. Ancak bu test hangi gruplar arasında fark olduğunu belirtmediğinden ve veri setimizde çok sayıda anlamlı parametre bulunduğundan ileri analiz olan çiftler arası karşılaştırma (Pairwise Comparison) yalnızca anlamlı bulunan metabolik-volumetrik parametreler için yapılmıştır. (Tablo 23)

	Evre 1-2 (n:53)		**Evre 3-4 (n:82)**		
	Ortanca (Median)	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**p**
Dmax	150,60	(100,75-200,10)	451,25	(315,12-598,92)	**0,000***
SUVmax	13,13	(9,84-16,69)	15,68	(11,88-19-50)	**0,007***
SUV (2,5)mean	5,17	(4,27-6,42)	4,65	(3-9,52)	0,231
MTV (2,5)	60,93	(29,07-175,19)	320,84	(167,57-682,12)	**0,000***
TLG (2,5)	438,34	(156,10-965,53)	1768,03	(814,16-3147,12)	**0,000***
SUV (4,0)mean	6,03	(5,55-6,98)	5,92	(5,37-7,22)	0,962
MTV (4,0)	44,64	(17,85-129,07)	166,77	(83,27-294.91)	**0,000***
TLG (4,0)	334,42	(95,77-813,48)	1036,22	(484,69-2402,47)	**0,000***
SUV (%40)mean	7,20	(5,63-9,29)	8,14	(6,21-10,4)	0,053
MTV (%40)	36,46	(16,58-65,43)	64,49	(32,18-134,10)	**0,000***
TLG (%40)	232,18	(100,24-543,17)	516,94	(318,23-981,56)	**0,000***

Tablo 21. DS Tahmininde Anlamlı Bulunan Doku Parametrelerinin ROC Analizi Sonuçları

***p<0.05**

Tablo 22. Erken ve İleri Evre Hastalıkta Metabolik - Volumetrik Parametrelerin Karşılaştırılması

		AUC [95% CI]	**P değeri**
SUV 4,0 Eşik	GLSZM Low Gray Level Zone Emphasis	**64.2% [55.5-72.2]**	**0.0179***
	GLSZM Small Zone Low Grey Level Emphasis	**68% [59.4-75.7]**	**0.0018***
SUXmax %40 Eşik	Intensity Based Minimum Intensity	**67.9% [59.3-75.6]**	**0,0006***
	Intensity Histogram Minimum Grey Level	**61.6 % [52.8-69.8]**	**0.0532**

*p<0.05, Mann-Whitney U testi

Başlangıçta iPET DS 1-2-3 olan grup tedavi yanıtlı; DS 4-5 olan grup ise yanıtsız kabul edilmişti. Sonraki analizde gri zonda yer alan 8 hastadan oluşan DS 3 grubu tedavi yanıtsız gruba alındı. 31 hastadan oluşan tedavi yanıtsız kabul edilen ve 104 hastadan oluşan tedavi yanıtlı kabul edilen yeni gruplar oluşturuldu. İlk incelemede yapıldığı gbi evreleme PET/BT'den elde edilen metabolik volumetrik parametreler ve Tablo 14'de verilen LIFEx yazılımı ile elde edilmiş olan histogram-şekil temelli ve doku analizi parametreleri SUV 2,5; SUV 4,0 ve SUVmax %40 eşik değerlerine göre DS grupları arasında (DS 1,2 n:104 ve DS 3,4,5 n:31) karşılaştırılmıştır. DS'na göre yapılan bu yeni gruplamada da daha önceki analizde olduğu gbi evreleme PET/BT'nin metabolik ve volümetrik parametreleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. ($p > 0.05$) Anlamlı bulunan histogram şekil temelli ve doku analizi parametreleri Tablo 24'de özetlenmiştir. Analiz bu şekilde yapıldığında ilk analizden farklı olarak SUV 2.5 eşik değeri için çok sayıda anlamlı parametre bulunmuştur. SUV 4.0 ve SUVmax %40 eşik değeri için ilk analizde anlamlı bulunan parametreler değerini korurken anlamlı bulunan çok sayıda parametre daha eklenmiştir.

Tablo 23. Metabolik Volumetrik Parametrelerin Risk Gruplarını Ayırma Gücü

	Evre 1-2 risksiz – Evre 1-2 riskli	**Evre 1-2 risksiz – Evre 3-4 düşük risk**	**Evre 1-2 risksiz – Evre 3-4 yüksek risk**	**Evre 1-2 riskli – Evre 3-4 düşük risk**	**Evre 1-2 riskli – Evre 3-4 yüksek risk**	**Evre 3-4 düşük risk - Evre 3-4 yüksek risk**
Dmax	0,468	**,000***	**,000***	**,000***	**,000***	1,000
SUVmax	**,001***	**,000***	**,000***	1,000	1,000	1,000
SUVmean 2.5	**,023***	1,000	1,000	,275	**0,016***	1,000
MTV 2.5	**,000***	**,000***	**,000***	1,000	**0,012***	0,053
TLG 2.5	**,000***	**,000***	**,000***	1,000	,104	,156
SUVmean 4.0	**,014***	,284	1,000	,997	,160	1,000
MTV 4.0	**,000***	**,000***	**,000***	1,000	,752	,529
TLG 4.0	**,000***	**,000***	**,000***	1,000	,663	1,000
SUVmean%40	**,003***	**,004***	**,013***	1,000	1,000	1,000
MTV %40	**,001***	**,000***	**,000***	1,000	1,000	,146
TLG %40	**,000***	**,000***	**,000***	1,000	1,000	,244

***p<0.05**

Tablo 24.a) Gruplar DS:1-2 ve DS:3-4-5 Şeklinde Ayrıldığında SUV 2.5 Eşik ile DS'unu Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri

		DS 1-2 (n:104)		DS 3-4-5 (n:31)		
	ÖZELLİK	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**p**
SUV 2.5 EŞİK	Intensity Based 75th Percentile	5,631778	(4,472163-7,537302)	6,648429	5,188818-8,120937	0,046
	Intensity Based 90th Percentile	6,962489	(5,335027-9,571631)	8,227748	6,709143-10,357965	0,043
	Intensity Based Root Mean Square Intensty	5,134777	(4,152324-86,631035)	6,118302	4,623501-7,159070	0,046
	Intensity Histogram 90th Percentile	23,00	(17,25-31,00)	27,00	22,00-34,00	0,042
	GLCM Autocorrelation	308,293365	(204,180687-515,716785)	420,609038	252,813098-595,583047	0,047
	GLRLM High Grey Level Run Emphasis	287,156676	(189,970821-474,540379)	408,346742	236,418781-547,772855	0,039
	GLRLM Short Run Low Grey Level Emphasis	0,004883	0,003348-0,006779	0,003904	0,002883-0,005394	0,049
	GLRLM Short Run High Grey Level Emphasis	270,436848	166,862647-449,703929	379,543598	218,432617-523,220589	0,045
	GLRLM Long Run High Grey Level Emphasis	383,608258	306,685666-596,760941	518,150173	376,420590-693,971507	0,029
	GLSZM Low Grey Level Zone Emphasis	0,005264	0,003501-0,007802	0,003831	0,003019-0,005748	0,015
	GLSZM High Grey Level Zone Emphasis	313,850136	185,508060-526,710792	430,260000	285,763331-619,547779	0,021
	GLSZM Small Zone Low Grey Level Emphasis	0,002963	0,002212-0,004239	0,002181	0,001827-0,002962	0,010
	GLSZM Small Zone High Grey Level Emphasis	168,256666	80,593031-324,514151	266,711712	153,204646-385,840808	0,028

Tablo 24.b) Gruplar DS:1-2 ve DS:3-4-5 Şeklinde Ayrıldığında SUV 4.0 Eşik ile DS'unu Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri

		DS 1-2 (n:104)		DS 3-4-5 (n:31)		
	ÖZELLİK	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**p**
SUV 4.0 EŞİK	Intensity Based Median Intensity	5,591692	5,133849-6,522663	6,076289	5,470912-7,149240	0,048
	Intensity Based 10th Percentile	4,137091	3,965155-4,467787	4,296860	4,082465-4,774938	0,043
	Intensity Based 50th Percentile	5,591692	5,133849-6,522663	6,076289	5,470912-7,149240	0,048
	Intensıty Histogram 10th Percentile	14,00	13,00-15,00	14,00	14,00-16,00	0,033
	GLRLM Low Grey Level Run Emphasis	0,003181	0,003181-0,003727	0,002780	0,002316-0,003333	0,030
	GLRLM Short Run Low Grey Level Emphasis	0,003020	0,002477-0,003462	0,002628	0,002174-0,003122	0,030
	GLSZM Low Grey Level Zone Emphasis	0,003387	0,002714-0,004028	0,002840	0,002285-0,003583	0,017
	GLSZM Small Zone Low Grey Level Emphasis	0,001999	0,001673-0,002359	0,001710	0,001371-0,002046	0,003

Tablo 24.c) Gruplar DS:1-2 ve DS:3-4-5 Şeklinde Ayrıldığında SUVmax %40 Eşik ile DS'unu Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri

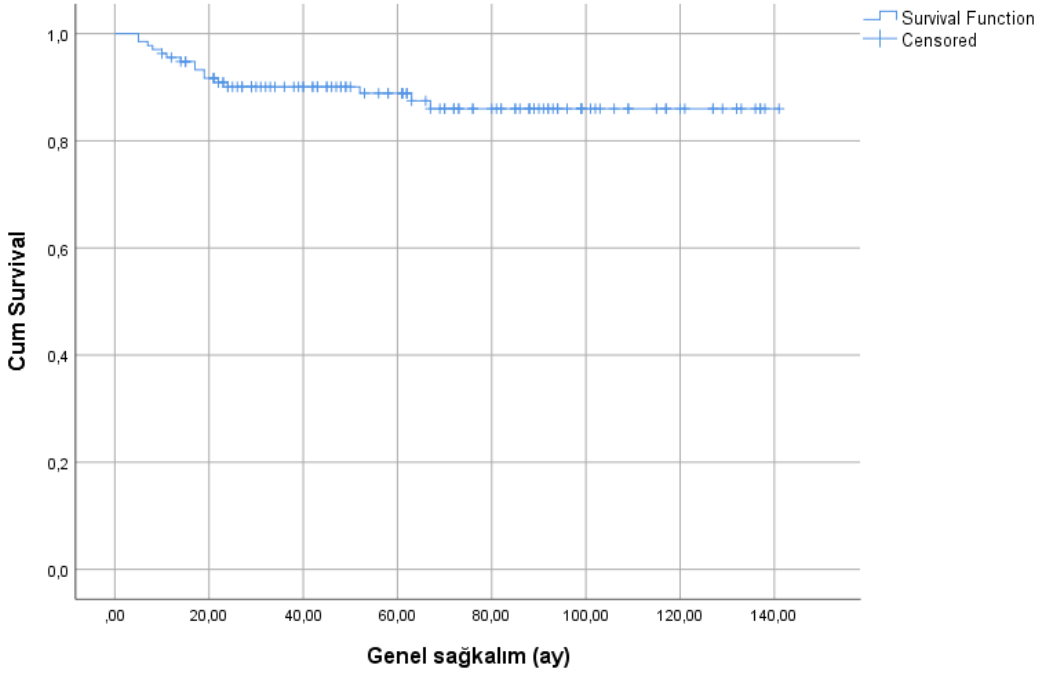
		DS 1-2 (n:104)		DS 3-4-5 (n:31)		
	ÖZELLİK	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**p**
SUVmax % 40 EŞİK	Morphological Maxımum 3D Diameter	83,381613	57,783924-107,075813	59,548300	45,497253-83,731714	0,027
	Intensity Based Mean Intensity	7,440702	5,743890-9,899380	9,899380	7,047391-10,147467	0,049
	Intensity Based Median Intensity	7,139325	5,501807-9,775632	8,488544	6,854611-9,873837	0,043
	Intensity Based Minimum Intensity	3,615044	3,009408-4,893712	4,610333	3,960611-5,696333	0,005
	Intensity Based 10th Percentile	5,537289	4,415157-7,477227	6,652111	5,534104-7,631782	0,018
	Intensity Based 25th Percentile	6,252301	4,858151-8,325192	7,386198	6,101591-8,196972	0,041
	Intensity Based 50th Percentile	8,196972	5,501807-9,775632	8,488544	6,854611-9,873837	0,043
	Intensity Based Area Under Curve CIVH	2,481392	1,954345-3,251273	2,896782	2,359222-3,326603	0,049
	Intensıty Based Root Mean Square Intensty	7,540559	5,800799-10,089848	9,016351	7,139462-10,486436	0,048
	Intensıty Histogram Mean	24,306513	18,879103-32,170898	28,563909	23,040954-32,961233	0,049
	Intensıty Histogram Median	23,00	18,00-32,00	28,00	22,00-32,00	0,041
	Intensıty Histogram Minimum Grey Level	12,00	10,00-16,00	15,00	13,00-19,00	0,006
	Intensıty Histogram 10th Percentile	18,00	15,00-24,75	22,00	18,00-25,00	0,022
	Intensıty Histogram 25th Percentile	20,50	16,00-27,00	24,00	20,00-27,00	0,038
	Intensıty Histogram 50th Percentile	23,00	18,00-32,00	28,00	22,00-32,00	0,041

	Intensıty Histogram 75th Percentile	27,00	21,00-36,00	33,00	25,00-37,00	0,049
	Intensity Hıstogram Area Under Curve CIVH	7,595785	5,899720-10,053405	8,926222	7,200298-10,300385	0,049
	Intensity Histogram Maximum Histog-ram Gradient	31,250	14,875-68,875	18,000	7,500-49,500	0,039
	Intensity Histogram Maximum Histog-ram Gradient Grey Level	18,00	14,00-24,00	22,00	18,00-25,00	0,048
	Intensity Histogram Minimum Histogram Gradient	-17,250	(-35,750)- (-8,000)	-10,000	(-25,500)-(-6,000)	0,045
	Intensity Histogram Minimum Histogram Gradient Grey Level	25,50	18,25-34,75	28,00	25,00-35,00	0,040

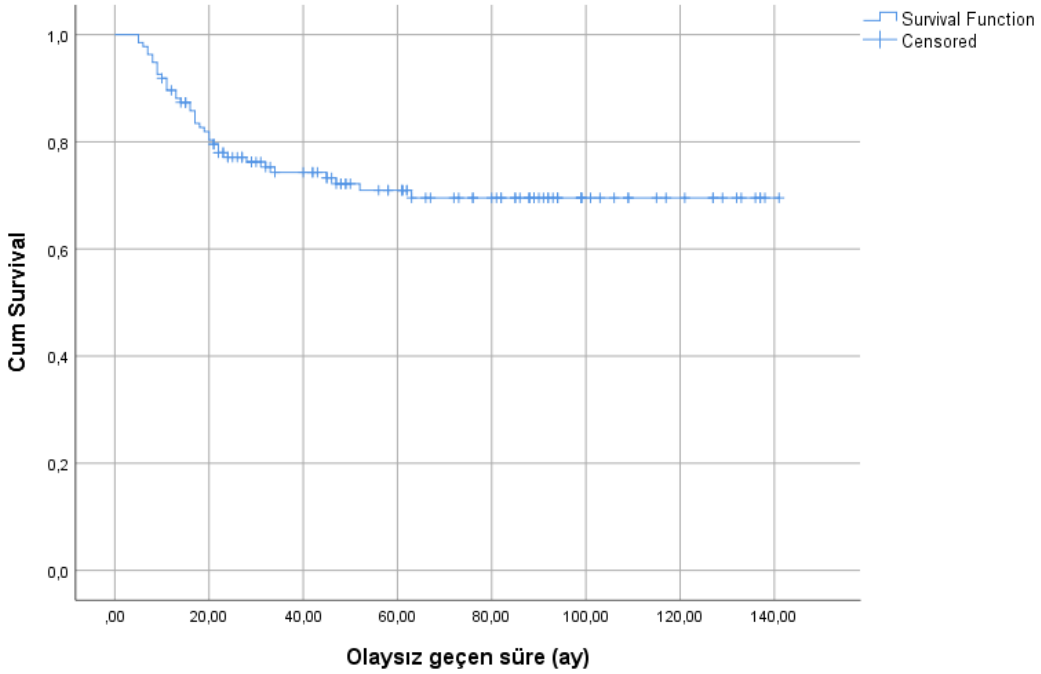
4.3.Sağkalım Analizi

Hastalar 5 – 141 ay arasında değişen takip sürelerine sahipti. Takip süreleri boyunca 135 hastadan 16'sı ex olmuştur. Takip süresi boyunca herhangi bir olay gelişen hasta sayısı 37'dir. (progresyon, nüks görülmüş ya da ex olmuştur) Tüm hasta grubunda genel sağkalım ortalaması 125,1 ± 3,7 aydır. (Şekil 10) Olaysız geçen süre ortalaması 104,5 ± 5 aydır. (Şekil 11) Takip süresi içinde nüks, progresyon ya da ölüm görülen hastalar (n:37) ve herhangi bir olay yaşanmayan hastalar (n:98) iki gruba ayrılıp metabolik volümetrik ve doku parametreleri karşılaştırıldığında herhangi bir metabolik volümetrik parametrenin olay gelişimini öngöremediği belirlenmiştir. SUV 2,5 eşik değeri kullanıldığında doku parametrelerinin hiçbiri olaysız sağkalımı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SUV 4,0 eşik değeri kullanıldığında doku parametrelerinden yalnızca Intensity Histogram Kurtosis değeri (p:0.034) anlamlı bulunmuş; SUVmax %40 eşik değeri kullanıldığında yalnızca GLCM Cluster Shade değeri (p: 0.026) anlamlı bulunmuştur. (Tablo 25) Ayrıca anlamlı bulunan parametreler için ROC analizi yapılmıştır. (Tablo 26)

Şekil 10. Genel Sağkalım



Şekil 11. Olaysız Sağkalım



Tablo 25. Progresyon, Nüks ve Ölümü Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri

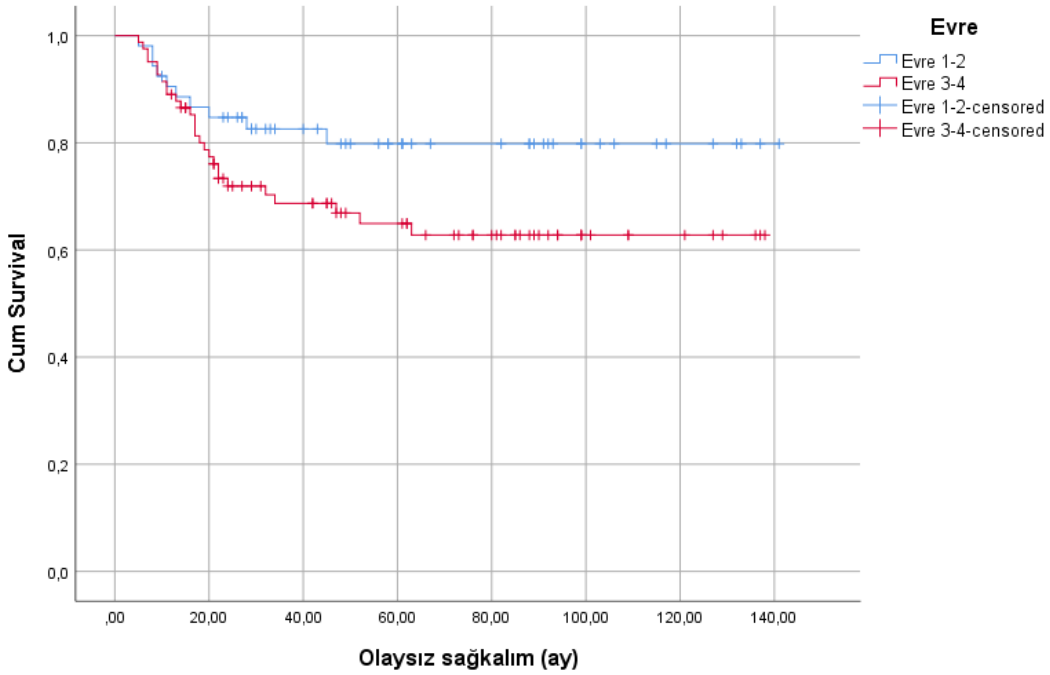
		Progresyon, Nüks, Ölüm (n:37)		**Olay yok (n:98)**		
		Ortanca (Median)	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**p**
SUV 4,0 Eşik	**Intensity Histogram Kurtosis**	0,571827054 4	(-0,056929045-1,044568350)	-0,014114372	(-0,442712801-0,8212470226)	**0.034**
SUXmax %40 Eşik	**GLCM Cluster Shade**	376,9914072	(124,9238265-741,9171160)	201,1374101	(29,94745981-486,7391711)	**0.026**

Tablo 26. Olaysız Sağkalımı Öngörmede Anlamlı Bulunan Parametrelerin ROC analizi sonuçları

		AUC [95% CI]	**P değeri**
SUV 4,0 Eşik	Intensity Histog-ram Kurtosis	**61.8% [53.1-70.1]**	**0.0239***
SUXmax %40 Eşik	GLCM Cluster Shade	**62,5% [53.7-70.6]**	**0.0172***

Takipte Erken evre olarak tanı alan 53 hastadan 10'unda (%18,9) progresyon, nüks veya ölüm görülürken; İleri evre olarak tanı alan 82 hastadan 27'sinde (%32,9) görülmüştür. Hastalığın başlangıçta ileri evre olması durumunda olay gelişim sıklığının arttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (p: 0.112) Evre 1-2 hastalık durumunda olaysız sağkalım ortalama 116,1 ± 7 ay iken; Evre 3-4 hastalık durumunda olaysız sağkalım ortalaması 95 ± 6,7 aya düşmüştür. (p: 0.081) (Şekil 12)

Şekil 12. Başlangıç Evresinin Olaysız Sağkalım ile İlişkisi

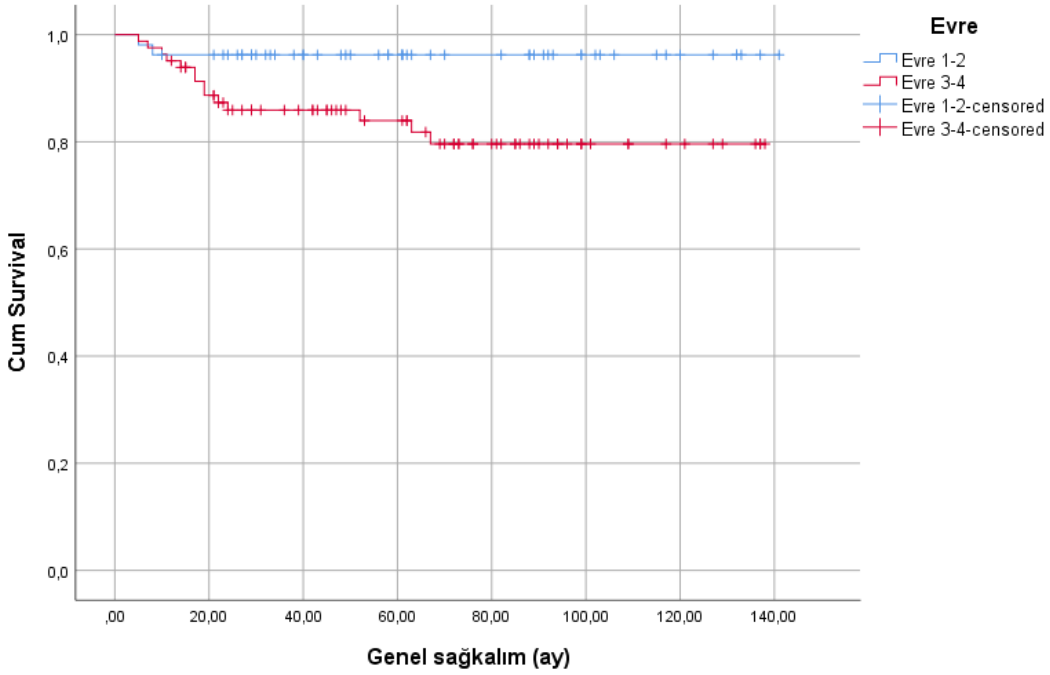


(Pairwise Comparisons Log-Rank p: 0.081)

Takip süresi boyunca nüks veya progresyon dikkate alınmadan yalnızca ölüm durumu kaydedildiğinde 135 hastadan 16 hasta ex olmuştur. Takip süresince erken evre 53 hastadan yalnızca 2'sinin (%3,8); ileri evre 82 hastadan 14'ünün (%17,1) ex olduğu belirlenmiştir. Başlangıç hastalık evresinin genel sağkalım üzerinde dikkate değer şekilde etkili olduğu (p:0,039) görülmüştür. Evre 1-2 hastalık durumunda genel sağkalım ortalama 135,9 ± 3,5 ay iken; Evre 3-4 hastalık durumunda genel sağkalım ortalaması 115.8 ± 5,3 aya düşmüştür. (p: 0.023) (Şekil 13)

Takip süresi içinde ex olan hastalar (n:16) ve hayatta olan hastalar (n:119) iki gruba ayrılıp metabolik volümetrik ve doku parametreleri karşılaştırıldığında herhangi bir metabolik volümetrik parametrenin genel sağkalımı öngöremediği belirlenmiştir. SUV 2,5 eşik değeri için doku parametrelerinden yalnızca GLCM Sum Entropi değeri anlamlı (p:0.026); SUVmax 4,0 eşik değeri kullanıldığında doku parametrelerinden yalnızca Intensity Histogram Skewness (p:0,043), GLCM Sum Entropi (p: 0.045) GLCM Cluster Shade (p:0,02)anlamlı bulunmuş; SUVmax %40 eşik değeri kullanıldığında ise yalnızca GLCM Joint Maksimum (p: 0.014), GLCM Angular Second Moment (p:0.042), GLCM Cluster Shade (0.012) parametreleri anlamlı bulunmuştur. (Tablo 27) Ayrıca anlamlı bulunan parametreler için ROC analizi yapılmıştır. (Tablo 28)

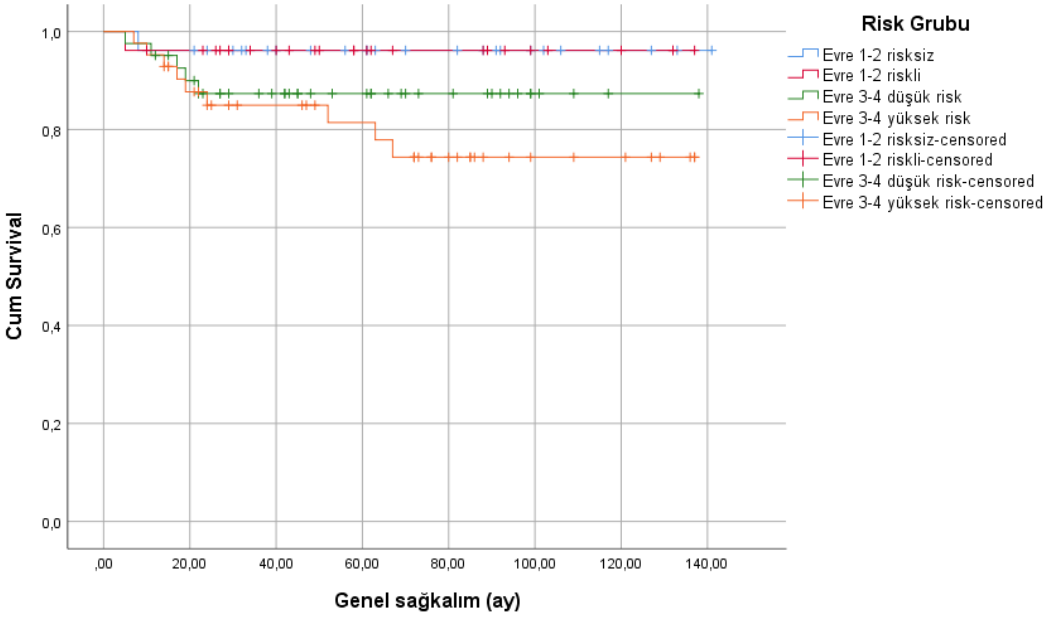
Şekil 13. Başlangıç Evresinin Genel Sağkalım ile İlişkisi



(Pairwise Comparisons Log-Rank p: 0.023)

Evreler risk gruplarına göre bölünüp 4 grup elde edildiğinde risk arttıkça sağkalım süresinin azalma eğilimi gösterdiği ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. (Şekil 14)

Şekil 14. Risk Faktörlerinin Sağkalıma Etkisi



Tablo 27. Genel Sağkalımı (ölümü) Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri

		Ölüm (n:16)		**Hayatta (n:119)**		
		Ortanca (Median	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**p**
SUV 2,5 Eşik	GLCM Sum Entropi	8,473534	(8,473534-9,454336)	7,762995	(5,914004-8,611444)	**0.026**
SUV 4,0 Eşik	Intensity Histogram Skewness	0,938307	(0,572302-1,127279)	0,647972	(0,390247-0,951096)	**0.043**
	GLCM Sum Entropi	8,542616	(7,260464-9,372324)	7,507634	(5,099958-8,738982)	**0.045**
	GLCM Cluster Shade	1489,793606	(613,208280-2864,682836)	397,524675	(68,374873-1513,519688)	**0.020**
SUV-max %40 Eşik	GLCM Joint Maksimum	0,008810	(0,006254-0,011462)	0,016690	(0,009009-0,029968)	**0.014**
	GLCM Angular Second Moment	0,003074	(0,003074-0,005172)	0,005283	(0,003026-0,010610)	**0.042**
	GLCM Cluster Shade	622,467578	(183,818943-914,849169)	212,327851	(52,023906-514,541956)	**0.012**

Tablo 28. Genel Sağkalımı Öngörmede Anlamlı Bulunan Parametrelerin ROC Analizi Sonuçları

		AUC [95% CI]	**P değeri**
SUV 2.5 Eşik	GLCM Sum Entropi	**67.2% [58.6-75]**	**0.0188***
SUV 4,0 Eşik	Intensity Histogram Skewness	**65.6% [56.9-73.6]**	**0.0202***
	GLCM Sum Entropi	**65.5% [56.8-73.5]**	**0.0320***
	GLCM Cluster Shade	**68% [59.4-75.8]**	**0.0066***
SUXmax %40 Eşik	GLCM Joint maksimum	**68.9% [60.4-76.6]**	**0.0101***
	GLCM Angular Second Moment	**65.7% [57-73.6]**	**0.0328***
	GLCM Cluster Shade	**69.3% [60.8-77]**	**0,0051***

iPET DS'una bakıldığında tedaviye yanıtsız kabul edilen grupta oransal olarak daha fazla olay gelişmiş olmasına karşın; iPET DS'unun olaysız sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır. (p: 0.539) DS 1-2-3 olan 112 hastanın 29'unda (%25,9) progresyon, nüks veya ölüm görülürken; DS 4-5 olan 23 hastanın 8'inde (%34,8) progresyon, nüks veya ölüm görülmüştür. Tedaviye yanıt verdiği kabul edilen bu 112 hastanın kendi içinde olaysız sağkalımını etkileyen parametrelerin varlığını araştırmak için bir subgrup analizi yapılmış; metabolik- volumetrik parametrelerden ve SUVmax 2.5 eşik değeri kullanılarak oluşturulan doku parametrelerinden hiçbiri anlamlı bulunmamıştır. Ancak SUVmax 4.0 eşik değeri için Intensity Based Intensity Skewness, Instensity Histogram Skewness, Instensity Histogram Kurtosis, GLCM Normalised Inverse Difference paramet-

releri; SUVmax %40 eşik değerinde yalnızca GLCM Cluster Shade değeri ayırt edici bulunmuştur. (Tablo 29) Yine bu grupta genel sağkalıma bakıldığında herhangi bir metabolik volümetrik parametrenin; SUV 2.5 ve SUV 4.0 Eşik değerleri için herhangi bir doku analizi parametresinin ölen hastalar ve hayatta olan hastalar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Yalnızca SUVmax %40 eşik değerinde GLCM Cluster Shade değeri (p:0,037) ayırt edici bulunmuştur. (Tablo 30)

Tablo 29. DS 1,2,3 Grubu İçinde Progresyon, Nüks ve Ölümü Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreler

DS 1,2,3 (n:112)		**Progresyon, Nüks, Ölüm (n:29)**		**Olay yok (n:83)**		
		Ortanca (Median)	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**p**
SUV 4,0 Eşik	**Intensity Based Intensity Skewness**	0,806907	(0,607355-0,607355)	0,621096	(0,434936-0,953745)	**0,047**
	Instensity Histogram Skewness	0,791342	(0,590549-0,983286)	0,585391	(0,409705-0,890007)	**0,032**
	Instensity Histogram Kurtosis	0,571827	(-0,007475-1,119347)	0,890007	(-0,442555-0,791861)	**0,018**
	GLCM Normalised Inverse Difference	0,913517	(0,896201-0,923301)	0,923301	(0,881160-0,917067)	**0,039**
SUXmax %40 Eşik	**GLCM Cluster Shade**	376,991407	134,005478-741,917116	741,917116	12,592910-447,158981	**0,020**

Tablo 30. DS 1,2,3 Grubu içinde Genel Sağkalımı Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri

DS 1,2,3 (n:112)		**Ölüm (n:11)**		**Hayatta (n:101)**		
		Ortanca (Median)	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**p**
SUVmax %40 Eşik	**GLCM Cluster Shade**	633,764467	(131,090298-1180,651575)	195,254865	(36,687462-537,522362)	**0,037**

Ayrıca iPET DS'unun genel sağkalımla da anlamlı bir ilişkisi bulunamamıştır. (p: 0.150) Takip süresi içinde DS 1-2-3 olan 112 hastanın 11'inde (%9,8) ölüm görülürken; DS 4-5 olan 23 hastanın 5'inde (%21,7) ölüm görülmüştür.

En iyi iPET yanıtını vermiş olan DS 1-2 (n:104) grubu incelendiğinde ise 25 hastada takipte nüks, progresyon ya da ölüm (n:10) görülmüştür. Yani ilk tedaviye en iyi yanıtı veren ve prognozunun en iyi olacağını öngördüğümüz bu grupta %24 oranında nüks, progresyon ya da ölüm izlenmiştir. Bu nedenle DS 1-2 grubunun kendi içinde olay gelişenlerin ve yalnızca ölüm görülenlerin ayrı bir analizi yapılmıştır. Yine evreleme PET/BT'den elde edilen metabolik volumetrik parametreler ve Tablo 14'de verilen LIFEx yazılımı ile elde edilmiş olan histogram-şekil temelli ve doku analizi parametreleri SUV 2,5; SUV 4,0 ve SUVmax %40 eşik değerlerine göre DS 1-2 grubunda nüks, progresyon veya ölüm görülenlerle (n:25), herhangi bir olay yaşanmayanlar (n:79) arasında karşılaştırılmıştır. Metabolik volumetrik parametrelerin hiçbiri ve SUV 2,5 Eşik değeri kullanılarak elde edilen doku parametrelerinin hiçbiri olay gelişimini öngörmede anlamlı bulunmamıştır. SUV 4,0 ve SUV %40 eşik değerlerinde anlamlı bulunan parametreler Tablo 31'de yer almaktadır. DS 1 ve 2 hastalarından oluşan bu grupta ölenler (n:10) ve hayatta olanların da (n:94) karşılaştırması yapılmış; herhangi bir metabolik volümetrik parametrenin, SUV 2.5 ve SUV 4.0 Eşik değerleri için herhangi bir doku analizi parametresinin ölen hastalar ve hayatta olan hastalar arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır. Yalnızca SUVmax %40 eşik değerinde Intensity Histogram Skewness (p:0,044) ve GLCM Cluster Shade (p:0,018) parametreleri anlamlı bulunmuştur.

Tablo 31. DS 1-2 Grubu İçinde Progresyon, Nüks ve Ölümü Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri

DS 1-2 (n:104)		**Progresyon, Nüks, Ölüm (n:25)**		**Olay yok (n:79)**		
	Özellik	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**Ortanca (Median)**	**%25-%75 Persantil**	**p**
SUV 4,0 Eşik	**Intensity Based Intensity Skewness**	0,806907	(0,645763-1,061714)	0,621096	(0,434936-0,911987)	0,018*
	Intensity Based Intensity Kurtosis	0,606916	(-0,011142-1,251778)	-0,018139	(-0-,431301-0,830877)	0,045*
	Intensity Histogram Skewness	0,793658	(0,644006-1,045169)	0,585391	(0,409705-0,884743)	0,012*
	Intensity Histogram Kurtosis	0,614139	(0,049749-1,270389)	-0,037966	(-0,443187-0,746643)	0,004*
	GLCM Normalised Inverse Difference	0,913517	(0,897119-0,922271)	0,901485	(0,881072-0,915418)	0,030*
	GLCM Normalised Inverse Difference Moment	0,980824	(0,975113-0,986186)	0,976731	(0,966660-0,983752)	0,045*
SUXmax %40 Eşik	**Intensity Histogram Skewness**	0,692724	(0,515062-0,830336)	0,550674	(0,263157-0,709545)	0,047*
	GLCM Cluster Shade	376,991407	(149,606519-741,917116)	177,222746	(16,951059-447,158981)	0,028*

Yine bu grup içinde ex olan hastalar (n:10) ile hayatta olanlar karşılaştırıldığında metabolik volumetrik parametrelerin hiçbiri ve SUV 2,5 Eşik değeri ile SUV 4.0 eşik değeri kullanılarak elde edilen doku parametrelerinin hiçbiri genel sağkalımı öngörmede anlamlı bulunmamıştır. SUVmax %40 eşik değerinde Intensity Histogram Skewness ve GLCM Cluster Shade parametreleri olaysız sağkalımı öngörmede olduğu gibi genel sağkalımı öngörmede anlamlı bulunmuştur. (Tablo 32)

Tablo 32. DS 1-2 Grubu İçinde Genel Sağkalımı Öngörmede Anlamlı Bulunan Doku Parametreleri

DS 1-2 (n:104)		Ölüm (n:10)		Hayatta (n:79)		
		Ortanca (Median)	%25-%75 Persantil	Ortanca (Median)	%25-%75 Persantil	p
SUXmax %40 Eşik	Intensity Histogram Skewness	0,695088	(0,628980-0,811325)	0,560993	(0,284913-0,727171)	0,044*
	GLCM Cluster Shade	685,479434	(286,192998-1224,241114)	198,129547	(43,120297-464,004725)	0,018*

5. TARTIŞMA

HL tanı ve tedavi sürecindeki gelişmeler, HL'nın büyük oranda tedavi edilebilir bir hastalık haline gelmesini sağlamıştır. Hodgkin lenfomanın klinik seyri hastalığın evresine, hastanın yaşına, ek hastalıklarına ve uygulanan tedaviye bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve immunoterapi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Kemoterapi; En yaygın olarak ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dacarbazin) rejimi kullanılmaktadır. Daha agresif vakalarda BEACOPP gibi yoğun tedavi protokolleri tercih edilebilir. Günümüzde birçok klinikte erken evre hastalıkta standart kemoterapi rejimi ABVD uygulanırken; ileri evre (IPS 4-7) olgularda bazı kliniklerde BEACOPP rejimi tercih edilmektedir. Bizim olgularımızın tümü İPET öncesi 2 veya 3 kür standart ABVD kemoterapisi; NLPHL hastaları ise R-CHOP rejimi ile tedavi almışlardır. HL, erken tanı ve etkin tedavi yaklaşımları ile çoğu hastada tam remisyon sağlanabilen bir hastalıktır. Yeni geliştirilen hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapi seçenekleri, hastalığın daha da kontrol altına alınmasını mümkün kılmaktadır. Ancak, uzun vadeli yan etkiler ve tedaviye direnç gibi sorunlar nedeniyle HL tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların benimsenmesi önem taşımaktadır.[4,62]

Hodgkin lenfoma, genellikle genç erişkinlerde ve orta yaşlı bireylerde görülür. GLOBOCAN 2022 verilerine göre HL tüm yaş gruplarında erkeklerde daha sık rastlanan bir hastalıktır.[63] (1.44:1) Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hasta grubumuzun 80'i erkek 55'i kadındı.(1.45:1) HL hastalarının çoğunlukla erken evrede tanı aldığı bilinmektedir. Gelişmiş ülkelerde Evre 1 %15-20, Evre 2 %30-40, Evre 3 %25-30, Evre 4 %20-30

sıklığındadır.[63] Bu oranların, gelişmiş ülkelerde sağlık sisteminin gelişmişliği ve erken tanı olanakları nedeniyle değişiklik gösterebileceği; ek olarak, bireysel sağlık durumu, tedavi yöntemleri ve hasta popülasyonuna göre de etkilenebileceği akılda tutulmalıdır. Ülkemizde de Şeker ve arkadaşlarının[64] yaptığı bir çalışmada hastaların %59,4'ü erken evre, hastaların %35,2'si ileri evredeydi. Hasta grubumuzda Ann Arbor evrelemesine göre en çok bulunan evre 4 (%33,4) hastalar iken, bunu sırasıyla evre 2 (%29,6), evre 3 (%27,4) ve evre 1 (%9,6) izlemiştir. Hastalarımızın %39,2' si erken evrede başvururken; %60,8'i ileri evrede tanı almıştır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda ileri evre hastalar daha fazladır. Bu durum, hastaların üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına ve hematoloji yan dalına sevk ve yönlendirilmesinde yaşanan gecikmelerden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda cHL hastaları içinde histopatolojik alt tipler literatürle uyumlu dağılım göstermiştir.[4] En sık görülen Nodüler Sklerozan, 2. Sıklıkta görülen Miks Sellüler alt tip olmuştur. Ancak NLPHL hastalarımızın %11'ini oluşturmaktadır. Toplumda tüm HL hastaları içinde bu sıklık %5 olarak bildirilmiştir. NLPHL cHL' den önemli ölçüde farklı bir patolojik yapıya sahiptir. Tipik Reed-Sternberg hücrelerinden yoksundur ve bunun yerine lenfositik ve histiyositik (L&H) hücreler olarak bilinen katlanmış lobüle çekirdeklere sahip daha büyük hücrelerden oluşan bir popülasyonla karakterizedir. Lenfosit baskın HL erkeklerde daha sık görülür ve başlangıçta B semptomları ve ekstranodal hastalık nadirdir. [65] Hastalar genellikle klasik olarak boyun bölgesini etkileyen sınırlı nodal hastalıkla başvururlar. NLPHL'nin doğal seyri, geç nüks eğilimi olan yavaş bir seyir izlemesi bakımından klasik HL'den farklıdır.[66] Yakın zamanda NLPH' nın nodüler lenfosit baskın B hücreli lenfoma olarak adlandırılması gündeme gelmiştir.[67] Bizim çalışmamızda veri setimizde bulunan 15 NLPHL hastasının başvuru evreleri şu şekildedir; 1.Evre 3 hasta, 2.Evre 3 hasta, 3.Evre 3 hasta ve 4.Evre 6 hastadır. iPET değerlendirmesinde 8 hasta DS 1, 3 hasta DS 2, 1 hasta DS 3, 2 hasta DS 4, 1 hasta DS 5 olarak tespit edilmiştir. Veri setimizdeki NLPHL hastalarının %60'ının (n: 9) ileri evre olarak başvurduğunu ve tüm tedaviye yanıtsız olarak kabul edilen hastaların (n:23) 3'ünün bu hastalardan oluştuğunu göz önünde bulundurarak bu hastaları çalışmamızdan çıkarmamayı tercih ettik. Son yıllarda yapılan HL radyomik çalışmalarına bakıldığında da bir kısmının yalnızca cHL hastalarını incelediğini, bir kısmının ise herhangi bir ayrım yapmadan tüm HL hastalarını çalışma grubuna aldığını görmekteyiz.[60,62,65,68]

PET-BT, HL' de hem tanısal amaçla hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan temel görüntüleme yöntemlerinden biridir. Radyomik analiz, PET-BT görüntülerinden çıkarılan çok boyutlu verileri analiz ederek, tümörün biyolojik karakteristikleri hakkında detaylı bilgiler sunabilir. PET-BT görüntülerine uygulanan radyomik analiz, tümör dokusunun heterojenliğini, metabolik aktivitesini ve hacmini değerlendirerek kantitatif parametrelerle HL evrelemesinde daha hassas ve objektif sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Kantitatif parametrelerin elde edilmesi, hastalığın objektif ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirilmesine, hastaların sınıflandırılmasına olanak sağlar. Böylece, klinisyenlerin daha doğru tanı koymasına ve uygun tedavi protokolünü belirlemesine yardımcı olabilir. Ayrıca HL hastalarında, tedaviye erken yanıtın belirlenmesi prognoz açısından kritik öneme sahiptir. Radyomik analiz ile PET-BT görüntülerinden elde edilen metabolik parametreler ve doku özellikleri, tedaviye dirençli hastaları erken dönemde belirleyerek alternatif tedavi stratejilerinin uygulanmasını sağlayabilir. HL' nin nüks etme olasılığını veya tedavi başarısını öngörmek için kullanılarak kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirilebilir. Ancak Radyomik kullanımının HL' de standart bir klinik araç haline gelebilmesi için daha fazla validasyon çalışmasına ve büyük ölçekli klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.[69]

Bu tez çalışması kapsamında HL hastalarında[^{18}F] FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen metabolik ve volümetrik ve doku analizi parametrelerinin hasta yönetiminde kritik öneme sahip Deauville skoru grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığın incelenmesi ve prognoz öngörebilirliğini saptamak hedeflenmiştir. Ayrıca klinik risk skorlama sistemleri ile doku radyomik özelliklerinin korelasyonuna bakılmıştır.

Hodgkin lenfoma hastalarının çoğunluğu ilk basamak tedaviyle iyileşse de erken evre hastalığı olan hastaların %10-15'inde, ileri evre hastalığı olan hastaların ise %15-30'unda primer refrakter veya relaps lenfoma görülür.[70] Genele bakıldığında yaklaşık %80-85'inde tedavi ile kür sağlandığı ancak %15-20'sinde progresyon- nüks görüldüğü bilinmektedir. 2 veya 3 kür kemoterapi sonrası iPET, HL' de PFS ve OS' nin doğru ve bağımsız bir öngörücüsüdür. Pozitif iPET sonucunun özellikle ileri evre hastalıkta nüksü oldukça yüksek başarıyla öngördüğü bilinmektedir.[32,71,72] Bizim çalışmamızda iPET sonuçları değerlendirildiğinde 64 (%47,4) hastanın DS 1, 40 (%29,6) hastanın DS 2, 8 (%5,9) hastanın DS 3, 19 (%14,1) hastanın DS 4 ve 4 (%3) hastanın DS 5 olduğu görülmektedir. Johnson ve arkadaşlarının[72] 2016 yılında yayınlanan çalışmasında iki ABVD döngüsünden sonra, 1119

hasta iPET taramasından geçmiştir. Çalışmada 111 hastada 1 PET skoru (9,9%), 483 hastada 2 skor (43,2%), 343 hastada 3 skor (30,7%), 144 hastada 4 skor (12,9%) ve 38 hastada 5 skor (3,4%) göstermiştir. Genel olarak, 937 hastada (%83,7) negatif PET bulguları vardır (DS 1,2 veya 3). Bizim çalışmamızda da tedaviye yanıtlı kabul edilen 112 (%82,9) hasta varken; tedaviye yanıtsız grupta 23 (%17,1) hasta yer aldığı görülmüştür. Ayrıca erken evre hastalarda yalnızca %7,5 (4/53) tedavi yanıtsızlığı görülürken; İleri evre hastalıkta bu %23,2'dir (19/82) Literatürle uyumlu olarak erken evre hasta grubunun ilk basamak tedavi yanıtının ileri evre hastaların tedavi yanıtına göre çok daha iyi olduğu görülmüştür. (p: 0.034) Histoloji ve tanı sırasındaki evrenin, hastaların tedaviye yanıtını ve sağ kalımı etkilediği bilinmektedir.[66,73,74]

Cerci ve arkadaşları[75], 2 kür ABVD kemoterapisi verilmiş 104 hastanın ara değerlendirme PET/BT sonuçları ile 3 yıllık progresyonsuz sağkalım durumunu değerlendirmişler ve PET pozitif taramaları olan hastalarda %53,4 ve PET negatif taramaları olan hastalarda %90,5'lik bir 3 yıllık EFS oranı ile (P < 0,001), ara değerlendirme PET/BT pozitifliğinin tedavi başarısızlığıyla ilişkili önemli bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Hutchings ve arkadaşları[71], 88 HL hastasında, çoğunluğu ABVD ile olmak üzere, 2 veya 3 kemoterapi döngüsünden sonra PET'in prognostik değerini retrospektif olarak incelemişlerdir. PET pozitif ve PET negatif hastalar için sırasıyla %39 ve %92'lik 5 yıllık progresyonsuz sağkalım bulmuşlardır. Ayrıca, aynı grup farklı bir çalışmada, 61 PET negatif HL hastasının 58'inin 2 kemoterapi döngüsünden sonra progresyonsuz olduğunu, buna karşın 16 PET pozitif hastanın 13'ünün relaps yaşadığını veya öldüğünü göstermişlerdir.[76] Gallamini ve arkadaşları[77], PET ile yeniden evrelenen ileri HL'li 108 hastayı değerlendirdi. Ortalama 1 yıllık takipte, 20 PET pozitif hastanın 18'i progresyon gösterdi veya relaps yaşadı, buna karşın 88 PET2 negatif hastanın 85'i tam yanıtlıydı. Biggi ve arkadaşlarının[78] 260 ileri evre HL hastası ile yapmış olduğu farklı bir çalışmada ise tüm popülasyon için ve iPET pozitif ve negatif hastalar için 3 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla %83, %28 ve %95 (P , 0,0001) bulunmuştur. Erken tedavi yanıtsızlığının kötü prognostik faktör olduğu kabul edilmektedir.[79] Çalışma grubumuzda DS 1-2-3 olan 112 hastanın 29'unda (%25,9) olay (progresyon, nüks veya ölüm) görülürken; DS 4-5 olan 23 hastanın 8'inde (%34,8) olay görülmüştür. Hastalarımızda pozitif iPET sonucunun takipte progresyon, nüks ya da ölüm sonucunu ar-

tırmakla birlikte literatürden farklı olarak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p: 0.539). Bu durum veri setimizde başlangıçta ileri evre hasta oranının fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda takip süresi boyunca 135 hastadan 16 hasta ex olmuştur. Takip süresince erken evre 53 hastadan yalnızca 2'sinin (%3,8); ileri evre 82 hastadan 14'ünün (%17,1) ex olduğu belirlenmiştir. Genel sağkalım oranları tüm hasta grubunda %88,1, erken evrede %96,2 ve ileri evrede %82,9 olarak bulunmuştur. Başlangıç hastalık evresinin ölüm durumunda dikkate değer şekilde etkili olduğu (p:0,039) görülmüştür. Evre 1-2 hastalık durumunda genel sağkalım ortalama 135,9 ± 3,5 ay iken; Evre 3-4 hastalık durumunda genel sağkalım ortalaması 115.8 ± 5,3 aya düşmüştür. (p: 0.023). Literatüre bakıldığında mevcut tedavi yöntemleriyle erken evre HL için %90-%95'lik hastalığa özgü sağkalım oranları bildirilmektedir. İleri evre hastalarda ise genel sağkalım oranlarının %75-%80 civarında olduğu bilinmektedir. Bulgularımız bu anlamda mevcut literatür ile uyumludur. Ülkemizde Şeker ve arkadaşlarının[64] yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalım %88, hastalıksız sağkalım %52; evrelere göre ayrıldığında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sırasıyla evre 1 hastalarda %100 ve %100; evre 2 hastalarda %97 ve %66; evre 3 hastalarda %72 ve %31; evre 4 hastalarda %77 ve %35 olarak bulunmuştur. Ayrıca ülkemizde yapılan başka bir çalışmada erken evre hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %97,4, relapssız sağkalım oranı %84,2 saptanmış; ayrıca ileri evre hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %79,3 olarak değerlendirilmiş. Evreler arası 5 yıllık sağkalım sonuçlarına bakıldığında farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. (p:0,011)[80]

Takipte Erken evre olarak tanı alan 53 hastadan 10'unda (%18,9) progresyon, nüks veya ölüm görülürken; İleri evre olarak tanı alan 82 hastadan 27'sinde (%32,9) bunlardan herhangi biri görülmüştür. Hastalığın başlangıçta ileri evre olması durumunda olay gelişim sıklığının arttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (p: 0.112) Evre 1-2 hastalık durumunda olaysız sağkalım ortalama 116,1 ± 7 ay iken; Evre 3-4 hastalık durumunda olaysız sağkalım ortalaması 95 ± 6,7 aya düşmüştür. (p: 0.081) Genel kabul hastalık evresinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde etkili olduğu yönündedir.[65,81,82]

Klinik risk faktörleri hem erken hem de ileri evre Hodgkin lenfomada hastalığın seyrini öngörmede önemli bir role sahiptir ve uzun yıllardır tedaviyi yönlendirmede kullanılmakta-

dır. Özellikle IPS skoru ve erken tedavi yanıtı, prognoz belirlemede en etkili faktörler arasındadır. Tedaviye erken yanıt PET taramaları ile değerlendirilir ve prognoz için en önemli belirleyicilerden biridir.[31,83] Ancak IPS veya klinik risk faktörleri statik bir değerlendirmedir, hastanın başlangıçtaki özelliklerine dayanır. Dolayısıyla, tedaviye bireysel yanıtı tam olarak öngöremez. PET-BT ise dinamik bir değerlendirmedir ve hastalığın gerçekte tedaviye nasıl yanıt verdiğini gösterir. Klinik risk faktörlerinin başarısı prognozu öngörmede orta düzeydedir; bazı hastalar kötü IPS' ye rağmen iyi yanıt verebilir. Çalışmalar interim PET-BT'nin IPS' den daha güçlü bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir.[77,84] PET-negatif hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) oranı %90'ın üzerindedir. PET-pozitif hastalarda ise bu oran belirgin şekilde düşmektedir (%40-50 civarında). IPS ve risk faktörleri hala başlangıç değerlendirmesinde önemlidir, ancak PET-BT, hastalığın gerçek zamanlı biyolojik davranışını gösterdiği için tedavi yönlendirmede daha güvenilir bir araçtır. Günümüzde en iyi yaklaşım**,** IPS ve diğer risk faktörleriyle birlikte PET-BT'nin kullanılmasıdır.[9]

Çalışmamızın bir bölümünde hastalar klinik risk faktörlerine göre sınıflandırılmış; 26 (%19,3) hasta Evre 1-2 düşük riskli, 26 (%19,3) hasta Evre 1-2 yüksek riskli, 41 (%30,4) hasta Evre 3-4 düşük riskli, 42 (%31,1) hasta Evre 3-4 yüksek riskli grupta yer almıştır. Bu 4 grubun belirlenen iPET DS' ları ile karşılaştırması yapılmıştır. Gruplar arasında tedavi yanıtında anlamlı fark bulunmamıştır. (p:0.096) Triumbari ve arkadaşlarının[85] yaptığı çalışmada cHL hastaları evrelerine ve klinik risk faktörlerine göre sınıflandırılmış ve daha erken bir zamanda birinci basamak tedavinin yoğunlaştırmasından fayda görebilecek erken tedavi yanıtı kötü olan (DS ≥4) hastaları öngörebilmeyi amaçlamışlardır . Klinik risk faktörleri ve evreleme PET/BT'den elde edilen MTV, SUVmax parametrelerinin DS ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada da bizim verilerimizle uyumlu olarak analiz için ele alınan klinik parametreler arasında yalnızca yaşın sonuçla anlamlı bir ilişkisi vardı. Klinik risk faktörleri DS ile korele bulunmamıştır. Evreleme PET TMTV, SUVmax parametreleri ve tanı anındaki yaş ile oluştudukları çok değişkenli model, yetersiz tedavi yanıtını tahmin etmede başarılı olmuştur. Oki ve arkadaşlarının[84] yaptığı başka bir çalışmada ise yine hastalar erken evre hastalar bulky hastalık durumuna göre ikiye ayrılmış; ileri evre hastalar ise IPS Skoru 0-2 ve >2 olarak iki gruba ayrılmış bizim çalışmamızda olduğu gibi 4 grup elde edilmiştir. Bu grupların kendi içinde iPET DS' una göre yanıt verenler ile vermeyenler arasında sağkalım analizi yapılmıştır. DS'unun progresyonsuz sağkalımı öngörmede oldukça

etkili olduğu sonucuna varılırken, IPS belirleyicilerinin hiçbiri tek değişkenli analizle önemli ölçüde prognostik bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında Hodgkin lenfoma yönetiminde klinik risk faktörlerinin de, DS'unun da önemli olduğunu, ancak daha fazla doğrudan korelasyon çalışmasına ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Son zamanlarda, hacimsel analizler kanser hastalığının prognozu ve biyolojik karakterizasyonu için değerli bir araç olarak kabul edilmektedir. Yarı kantitatif parametrelere (SUV-max, SUV mean, SUV peak vb.) ek olarak; MTV ve TLG gibi üç boyutlu hastalık hacmi ölçümleri etkili bir şekilde metabolik aktivite hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. Tümör hacminin bu işlevsel ölçümleri, tümör kütlesinin tek boyutlu bir ölçümünü içeren klasik risk faktörlerinin ötesinde ek prognostik bilgi sağlar.[86] Bu parametrelerle tanımlanan yüksek bir toplam vücut tümör yükü, HL dahil olmak üzere çeşitli lenfomalara sahip yetişkinlerde daha kötü prognozla ilişkilidir.[87]

Örneğin; HL'da tek boyutlu ölçümle tanımlanan bulky hastalığın varlığı, hastanın risk gruplandırmasını ve dolayısıyla tedavi yaklaşımını değiştirebilir. MTV ve TLG gibi evreleme 18F-FDG pozitron PET-BT taramalarından elde edilen hastalık yükünün 3 boyutlu ölçümlerinin, hastaların risk sınıflandırmasını daha doğru bir şekilde belirleyeceği düşünülmektedir.[88,89, 90]

MTV hesaplamada çok çeşitli olması nedeniyle bu segmentasyon yöntemlerini ayrı sınıflara ayırmak zordur. Bununla birlikte, PET segmentasyon algoritmaları genellikle eşik tabanlı yöntemler ve algoritma tabanlı yöntemler olarak sınıflandırılabilir. Çalışmanın amacına göre en uygun tümör segmentasyon yöntemi farklı olabilir. Hasta sonuçlarını tahmin etmek için, sabit mutlak eşikler kullanılarak ölçülen MTV, birçok çalışmada MR tanımlı hacimlerden bile tutarlı bir şekilde iyi performans göstermiş ve daha iyi prognostik değere sahip olmuştur. Bu nedenle, yöntem basit, hızlı ve farklı tümörler arasındaki metabolik yük farkını en üst düzeye çıkardığı için sabit mutlak eşikler, MTV'nin prognostik değerini değerlendirmek için uygun bir seçim olabilir. Bu arada, sabit mutlak ve bağıl eşikler tümör segmentasyon görevlerinde açık sınırlamalar gösterirken, adaptif veya algoritma tabanlı yöntemler, geniş tutulum ve boyut aralıklarına sahip tümörlerde tümörü daha doğru bir şekilde segmente edebilir. Adaptif yöntemler, görüntüdeki yoğunluk, kontrast, doku veya diğer özelliklere göre dinamik olarak eşik değerlerini veya algoritma parametrelerini ayarlayabilir. Bu, farklı tümör tiplerinin farklı görüntü özellikleri gösterebileceği ve her görüntüye özgü ayarlamalar yapılması gerektiği anlamına gelir. Bu nedenle, tümör yanıtı tahmini

veya doğru tümör tasviri (örneğin, radyoterapi uygulamaları için) için algoritma tabanlı yöntemler sabit eşik yöntemlerinden daha iyi bir tercih olabilmektedir. Ancak, çok sayıda algoritma tabanlı segmentasyon yöntemi aynı veri kümeleri üzerinde doğruluk, sağlamlık ve tekrarlanabilirlik açısından sistematik olarak test edilmediğinden, şimdilik en iyi algoritma tabanlı yöntemi seçmek zordur.[91] Yapılan çalışmalarda çok sayıda eşik kullanılarak farklı segmentasyon yöntemleri denenmiştir.[85,87,88,91,92] Hangi eşik değerin en doğru uygulama olduğu konusunda fikir birliğine halen ulaşılamamıştır ve tümör hacmi segmentasyonu için optimum yöntem hala tartışılmaktadır. MTV hesaplaması için %41 SUVmax eşik yönteminin Avrupa Nükleer Tıp Derneği tarafından önerildiği ve çeşitli lenfoma alt tiplerinde yayınlanan çalışmalarda uygulandığı bilinmektedir.[92] Kanoun ve arkadaşları [93], yeni tanı konmuş HL' de evreleme [18F]FDG PET' in prognostik derecelendirmesinde yazılım araçlarının ve toplam MTV hesaplama yönteminin etkisini araştırmışlardır. SUVmax 2,5, SUVmax %41, % karaciğer SUVmax 125 ve karaciğer SUVmax %140 kullanmışlar ve ilgili ROC eğrileri arasında anlamlı bir fark olmadığını ve kullanılan optimum kesme değerlerinin tedavi başarısızlığını öngördüğünü kanıtlamışlardır. Martín-Saladich ve arkadaşları [94], konturlama metodolojisi veya yazılım araçları kullanarak SUV > 2,5 eşiği için MTV hesaplamasında optimum bir tekrarlanabilirlik gösterdiler. Yazarlar, 2,5'lik bir eşik değeri kullanıldığında MTV'nin olduğundan yüksek tahmin edildiğini bulmuş olsalar da, sırasıyla %41 ve %50'lik kesme değerleriyle elde edilen düşük tahmine göre daha tercih edilebilir olduğunu savunmuşlardır. HL radyomik çalışmalarında da farklı eşik değerlerin segmentasyon için kullanıldığı görülmektedir.[8,61,62,65,68,95]

Literatürdeki bu bilgiler dikkate alınarak karşılaştırma amaçlı çalışmamızda 3 farklı segmentasyon yöntemi kullanılmıştır: sabit eşik değer SUVmax 2.5, SUVmax 4.0 ve %40 SUVmax kullanılmıştır. Oldukça heterojen bir grup olan lenfoma hastalarında radyomik analizde adaptif yöntemin uygulanmasının daha doğru sonuçlara götüreceğine yönelik çalışmalar mevcuttur.[87] Ancak çalışmamızda ücretsiz erişilebilir program LIFEx kullanılmış ve bu özellik programda bulunmadığından uygulamak mümkün olmamıştır. HL lezyonlarına ait elde edilen semikantitatif parametreler Dmax, SUVmax, SUVmean, MTV ve TLG' dir. İlk olarak bu parametrelerin DS ile ilişkisine bakılmıştır. Ancak Dmax ve SUVmax; ayrıca SUVmax 2.5, SUVmax 4.0 ve %40 SUVmax eşik değerleri için ayrı ayrı hesaplanan SUV mean, MTV ve TLG değerleri ilk tedaviye yanıt durumunu yani DS' unu tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine aynı parametreler ile genel sağkalım

ve progresyonsuz sağkalım analizi yapılmış hiçbirinde korelasyon bulunamamıştır. Buna karşılık Song ve arkadaşları[96] erken evre 127 HL hastasının görüntülerini SUVmax 2.5 eşik değeri ile segmente ettikleri çalışmada MTV'yi hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım için anlamlı prognostik faktör olarak bulmuşlardır. Evre 1-2 HL hastalarının ara değerlendirme PET sonuçlarına göre tedavilerinin revize edildiği ve progresyonsuz sağkalımlarının incelendiği H10 çalışmasının [97] standart kolundaki (ara değerlendirme sonucundan bağımsız olarak ABVD tedavisini takiben tutulan alana RT verilen hastalar) hastaların bazal metabolik tümör hacminin prognostik değerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada; 258 hastanın medyan takip süresi 55 ay olup, 27 progresyonsuz sağkalım (PFS) ve 12 genel sağkalım (OS) olayı meydana gelmiştir. MTV' yi, sırasıyla %86 ve %84 özgüllükle PFS (P <0.0001) ve OS' nin (P = .0001) öngörücüsü olarak bulmuşlardır. Beş yıllık PFS ve OS, yüksek-MTV (>147 cm3) grubunda (n = 46) sırasıyla %71 ve %83 iken, düşük-MTV grubunda (≤147 cm3) sırasıyla %92 ve %98 bulunmuştur.[92]

Lopci ve arkadaşları[87] çalışmalarında cHL' de EuroNet-PHL-C2 çalışmasına katılan kohortun prospektif bir analizini yapmışlardır. Çalışmanın temel amacı, HL hastalarında volumetrik değerlendirme için kullanılan farklı segmentasyon tekniklerini evreleme PET ve erken tedavi yanıtı PET ve tedavi sonu PET' i karşılaştırmaktır. Farklı eşik yöntemleri kullanarak yarı otomatik segmentasyon uygulamışlardır; SUVmax sabit %41 eşiği (V41%), sabit mutlak SUV eşiği 2,5 (V2,5); SUVmax(lezyon)/SUVortalama karaciğer >1,5 (Vkaraciğer); adaptif yöntem (AM). Farklı yöntemlerden elde edilen tüm parametreler yanıt açısından analiz edilmiştir. Araştırılan farklı yöntemler arasında en güçlü korelasyon AM ve Vkaraciğer arasında gözlenmiştir. En iyi segmentasyon yöntemini belirlemek için lojistik regresyon uygulamışlar ve farklı sonuçları geç değerlendirmede Deauville skorlarıyla ilişkilendirmişlerdir. Lojistik regresyon, V2.5 ve V-karaciğer' e göre MTV ve TLG hesaplamasının tedaviye yanıtla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (sırasıyla MTV için p = 0,01 ve 0,04 ve TLG için 0,03 ve 0,04). Hacimsel analiz için en iyi korelasyon AM ve V-karaciğer olarak belirlendi, bunu V2.5 izlemiştir. V2.5 ve V-karaciğer' den elde edilen hacimsel analizlerin tedaviye yanıtla anlamlı şekilde ilişkili bulmuşlardır. Bizim sonuçlarımızın bu konuda literatürdeki genel kanıya uyumlu olmadığını görmekteyiz. Bunun sebebi iPET tedavi yanıtlı ve yanıtsız grup arasındaki ciddi sayısal dengesizlik ve başlangıçta

Evre 4 hastaların tüm hasta grubunda oransal olarak fazla olması olabilir. MTV değerlerinin oldukça geniş bir aralıkta dağılması ve adaptif yöntemin kullanılamamasının da bir etken olabileceği düşünülmektedir.

SUV değerlerinin güvenilirliğini etkileyebilecek birçok faktör olduğunu unutmamak gerekir, örneğin enjekte edilen dozun azalması, enjeksiyon ile görüntüleme edinimi arasındaki süre, kısmi hacim etkileri ve teknolojik özellikler ile rekonstrüksiyon parametreleri. SUVmean değeri belirli bir ROİ içindeki radyoaktif madde yoğunluğunu ölçmek için kullanılır. Metabolik heterojenlik veya düzensiz tümör sınırları nedeniyle SUVmean yerine SUVmax daha çok tercih edilmektedir. SUVmax, tümördeki SUV' un maksimum voksel değeridir. Ancak tek vokselden edinilen bir parametre olan SUVmax, lenfoma gibi özellikle heterojen olabilen bir tümörün kendi içindeki aktivitesinin mekânsal dağılımını yansıtmaz. Ayrıca görüntü gürültüsüne duyarlıdır.[98] Bu ölçümler yalnızca çok temel görüntüleme özellikleri sağlar ve tümör heterojenliğini ve tüm tümör yükünü gösteremez. Bu sınırlama, malignitelerin tedavisinde önemli bir zorluk teşkil eder ve hekimleri farklı prognoz belirleyicileri aramaya yönlendirmiştir.

Çalışmamızda iPET tedavi yanıtlı ve yanıtsız hastaların evreleme PET/BT görüntülerinden elde edilen şekil özellikleri, histogram özellikleri, GLCM, NGTDM, GLRLM ve GLZSM matrislerinden oluşturulan tekstür parametreleri açısından karşılaştırıldı. Karşılaştırma 3 farklı eşik değer için de yapıldı. SUVmax 2.5 eşik değeri için tedavi yanıtını öngörmede hiçbir doku parametresi anlamlı bulunmadı. SUVmax 4.0 eşik değeri için GLSZM Low Grey Level Zone Emphasis (p: 0,033) ve GLSZM Small Zone Low Grey Level Emphasis (p: 0,007) parametreleri tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca %40 SUVmax eşik değer için de Intensity Based Minimum Intensity (p:0,010) ve Intensity Histogram Minimum Grey Level (p:0,007) parametreleri tedavi yanıtını öngörebilmiştir. Takipte olay gelişimine bakıldığında SUV 2.5 eşik değeri için hiçbir doku parametresinin progresyonsuz sağkalımı öngöremediği; SUV 4.0 eşik değer kullanıldığında Intensity Histogram Kurtosis (p: 0,034) ve %40 SUVmax eşik değer kullanıldığında GLCM Cluster Shade değerinin (p:0,026) progresyonsuz sağkalımı öngörmede değerli olduğu görülmüştür. Aynı analizlerde SUV 2.5 eşik için GLCM Sum Entropi (p: 0,026); SUVmax 4.0 eşik için Intensity Histogram Skewness (p: 0,043), GLCM Sum Entropi (p:0,045) ve GLCM Cluster Shade (p: 0,020) parametrelerinin; son olarak %40 SUVmax için GLCM Joint Maksimum (p:0,014), GLCM Angular Second Moment (p:0,042) ve GLCM Cluster Shade (p:0,012)

parametrelerinin genel sağkalımı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Önceki birçok çalışma, HL'deki sonuçların tahmininde radyomik özelliklerin kullanımını araştırmıştır. Triumbari ve arkadaşlarının[99] çalışmasında cHL hastalarının evreleme PET/BT görüntülerinde en büyük çapa sahip ve en yüksek SUVmax'a sahip 2 lezyon hedef lezyon olarak belirlenmiştir. Ayrıca MTV %40 SUVmax eşiği kullanılarak hesaplanmıştır. DS ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım (2-PFS) tahmini üzerine yoğunlaşmışlardır. DS tahmini için en iyi modellerin, kombinasyonlara en büyük çaplı lezyon özelliklerinin baskın katkısıyla ve 2 yıllık PFS tahmini için en iyi modellerin esas olarak en yüksek SUVmax' a sahip lezyon özelliklerinin baskın katkısıyla oluştuğunu bulmuşlardır. Konvansiyonel PET parametrelerinden DS tahmini için Toplam MTV, en büyük çapa sahip lezyonun çapı ve yine bu lezyonun MTV40'ı anlamlı bulunmuştur. 2 yıllık PFS tahmini için SUVmax, SUVmean, MTV40 değerleri anlamlı bulunmuştur. DS tahmini için en iyi iki değişkenli model, en büyük çapa sahip lezyondan bir GLCM korelasyon özelliği ve en yüksek SUVmax' a sahip lezyondan GLCM ortak entropi özelliğini birleştiren modelde bulunmuştur. 2 yıllık PFS tahmini için en iyi iki değişkenli model TMTV ve en yüksek SUVmax' a sahip lezyonun bir GLRLM özelliğinin birleşiminde bulunmuştur. Yine bu çalışmanın bir devamı niteliğinde olan 197 hastanın yer aldığı çok yakın tarihli bir çalışmada en büyük aksiyal çapa sahip lezyon ve en yüksek SUVmax' a sahip lezyondan TMTV ve 212 radyomik özellik çıkarılmıştır. Radyomik model, konvansiyonel PET/BT modeli ve klinik model olmak üzere 3 model eğitilmiştir. Çalışma gruplarının %22'si DS 4 ve üzeridir. Bizim çalışmamızda bu oran %17'de kalmıştır. Eğitim aşamasında, radyomik modelinde PFS tahmini için yalnızca bir radyomik özellik belirlenmiştir. En iyi klinik model evre ve IPS' yi birleştirmiştir, optimum konvansiyonel PET modeli ise TMTV ve Dmax' ı birleştirmiştir. SUVmax bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bulunmamış ve modele dahil edilmemiştir. PFS öngörüsünde en iyi doğrulanmış model klinik ve radyomik modelinin birleşimi olmuştur. DS tahmini için hiçbir model doğrulanamamıştır. Bu çalışmada, evreleme 18F-FDG PET/BT iki lezyonlu radyomiklerin ve diğer geleneksel modellerin kombinasyonu, cHL' li hastalarda ek bir prognostik güç göstermiştir. Tekli modellerde , geleneksel klinik parametreler prognostik güçlerini korurken, radyomikler ile bizim çalışmamızla uyumlu olarak tek başına konvansiyonel PET/BT parametreleri sağkalımı öngörmek için yetersiz olarak bulunmuştur.[100] Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak tüm lezyonlar incelenmiştir.

Total MTV'nin ve diğer konvansiyonel PET parametrelerinin DS ve EFS ile ilişkisi bulunmamıştır. Yine çalışmamızda DS tahmininde bir GLSZM özelliği, bir Intensity Based ve bir Intensity histogram özelliği anlamlı bulunmuştur. EFS için sonuçlarımıza baktığımızda bir Intensity Histogram özelliğinin ve GLCM Cluster Shade özelliğinin anlamlı olduğunu; genel sağkalım tahminine bakıldığında ise yine iki Intensıty Hıstogram ve dört adet GLCM özelliğinin anlamlı olduğu sonucuna ulaştık.

Driessen ve arkadaşları[62] relaps/refrakter HL hastalarının görüntülerini incelerken SUVmax 2.5, SUVmax 4.0 ve %41 SUVmax eşik değerini kullanmışlardır. Yalnızca klinik faktörlerden bir model, yalnızca radyomik model ve anlamlı buldukları verilerden kombine model oluşturmuşlardır. Lezyon seçimi ve inceledikleri parametreler çalışmamızla oldukça benzerdir. 3 yıllık progresyonsuz sağkalım tahmininde kombine modeli ve SUVmax 4.0 eşiğinin en iyi model performansını ortaya koyduğunu göstermişlerdir. Aynı grup farklı bir çalışmalarında da için en iyi sonuçlara sahip tümör segmentasyon yönteminin SUVmax 4.0 eşik değeri olduğunu savunmuşlardır.[61] Frood ve arkadaşlarının[8] yapmış olduğu 289 HL hastasından oluşan oldukça geniş bir kohortta evreleme PET/BT verilerinin segmentasyonu için 1,5 × karaciğer SUVmean ve sabit 4.0 SUV eşiği kullanılmıştır. MTV'nin prediktif değeri ile ilgili büyüyen literatür göz önüne alındığında, yalnızca klinik özellikler ve birleşik klinik - MTV modeli kullanan bir modele ek olarak toplam MTV kullanan ayrı bir lojistik regresyon modeli eğitilmiştir. Metabolik tümör hacminden türetilen lojistik model ile klinik özellikler veya en yüksek performans gösteren radyomik model arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. En yüksek AUC' ye sahip tahmini model, 1,5 × ortalama SUV eşik segmentasyon tekniğinden çıkarılan klinik ve radyomik özelliklerden türetilen bir ridge regresyon modeli olmuştur. Genel olarak, 4.0 SUV segmentasyon tekniği, 1.5 × ortalama karaciğer SUV segmentasyon yönteminden daha sağlam radyomik özelliklerle sonuçlandığını bulmuşlardır. 2-EFS olayı yaşayan hastaların MTV' leri, 2-EFS olayı yaşamayanlara kıyasla önemli ölçüde daha büyük olduğunu gözlemlemişlerdir. cHL hastalarında 2-EFS'yi tahmin etmek için tedavi öncesi FDG PET/BT'den çıkarılan radyomik özelliklerden türetilen modellerin potansiyeli olduğunu göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda hem DS tahmininde hem de sağkalım analizlerinde SUVmax 4.0 ve SUVmax %40 eşik değerlerinin, SUVmax 2.5 eşiğine kıyasla daha fazla anlamlı veri ile sonuçlandığını gördük.

Yakın tarihli başka bir çalışmada da, evreleme FDG PET' in radyomik özelliklerinin Hodgkin lenfoma prognozunu tahmin edip edemeyeceğini değerlendirilmiştir. Long-zone high

gray-level emphasis parametresinin ve bizim çalışmamızın sonuçlarıyla ters olarak Dmax'ın; 2 yıllık progresyonsuz sağkalımla bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır. MTV tek değişkenli analizde PFS ile ilişkilendirilirken; çok değişkenli analizde prognostik önemini koruyamamıştır[60]

Lue ve arkadaşları[65], GLRLM' den türetilen SUV kurtosis, evre ve yoğunluk düzensizliği (INU)'nin 42 hastadan oluşan küçük bir kohortta PFS' nin bağımsız tahmin edicileri olduğunu bulmuşlar ve MTV' den daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

Hastalar erken evre ve ileri evre olarak iki gruba ayrıldığında Dmax (p:0,000), SUVmax (p:0,007), MTV 2.5 (p:0,000) TLG 2.5 (p:0,000), MTV 4.0 (p:0,000) TLG 4.0 (p:0,000), MTV %40 (p:0,000) TLG %40 (p:0,000) değerlerinin bu iki grup arasında oldukça farklı olduğu görülmüştür. Ancak SUVmean hiçbir eşik değer için istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir. İleri evre hastalıkta Dmax, MTV ve TLG değerlerinin erken evre hastalığa göre anlamlı düzeyde yüksek olması tahmin edilebilir bir durumdur.

Son olarak tedaviye olumlu erken yanıt vermiş olan, prognozunun iyi gideceğini öngördüğümüz DS 1-2-3 grubundaki 112 hastanın 29'unda progresyon nüks ya da ölüm görülmüştür. Progresyonsuz sağkalım için bir subgrup analizi yapıldığında tüm grupla uyumlu olarak SUV 2.5 sabit eşik değeri için herhangi bir parametrenin anlamlı olmadığını; SUV 4.0 sabit eşik değeri için 1 Intensity Based, 2 Intensıty Histogram ve 1 GLCM parametresinin; SUVmax %40 eşik değeri için tüm grupta olduğu gibi GLCM Cluster Shade parametresinin anlamlı olduğunu bulduk. Ayrıca bu grup için 112 hastanın 11'i ex olmuştur. Genel sağkalım için aynı analiz yapıldığında sadece SUVmax %40 eşik değeri için GLCM Cluster Shade parametresinin öngörücü olduğunu bulduk. iPET' de DS 3'ün iyi prognoza sahip olduğunu söyleyen araştırmacılar olduğu gibi, skor 3'ün yetersiz yanıt olarak kabul edilmesini destekleyenler de bulunmaktadır. Bu nedenle skor 3'ün yorumunun, değerlendirmenin zamanına, klinik bulgulara ve tedavi planına göre yapılması önerilmektedir. DS 3 durumunun tedaviye yetersiz yanıt olarak kabul edildiği çalışmalar da olduğu göz önünde bulundurularak yalnızca DS 1 ve 2 (n:104) hastanın olaysız sağkalım ve genel sağkalım için analizleri de yapılmıştır.[101] DS 1-2-3 grubunda anlamlı bulduğumuz parametrelere ek, 2. dereceden 3 özellik daha prognoz öngörüsünde anlam kazanmıştır. Radyomik özelliklerin tedavi yanıtı tahmininde DS 3'ü yanıtsız gruba dahil ettiğimizde, ilk analizimize göre her 3 eşik değer için de anlamlı hale gelen daha fazla parametre olduğu ancak bunlar arasında her 3

eşik için de öne çıkan, tutarlı şekilde tekrarlayan parametre olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla bu sonuçların klinik önemi belirsizdir.

Literatürde birbirinden çok farklı ikinci derece özelliğin ve daha az sayıda olmak üzere farklı birinci derece özelliklerin sağkalımı öngörmede iyi performans gösterdiği görülmektedir. Son kertede radyomik verilerin hem sağkalımı hem de tedavi yanıtını öngörmede umut vadettiği ortadadır. Ancak segmentasyonda ve incelenecek verilerin daraltılması anlamında halen bir standardizasyon sağlanamamıştır. Bu durum çalışmalardaki birbirinden kısmen farklı sonuçların ana sebebinin bu standardizasyon eksikliği olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca daha fazla sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın sınırlılıkları; retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır ve dolayısıyla hasta sayısı oldukça kısıtlıdır. Tedavi yanıtsız olarak değerlendirdiğimiz DS 4-5 grubunun sayısı oldukça azdır. Hasta grubunu eğitim ve doğrulama setine böldüğümüzde; DS 4-5 hasta sayısının azlığı ve yanıtlı grupla dengesizliği nedeniyle sonuçlarımızın istatistiksel olarak güvenilirliği az olacaktı. Bu nedenle makine öğrenmesi yapılamamıştır. Ayrıca kemik iliği ve dalak tutulumu olan hastalarda bu lezyonların da segmentasyona dahil edilmesi yaygın hastalık durumunda MTV ve TLG verilerinde çok yüksek değerlerin hesaplanması ile sonuçlanmış; bu uç değerler verilerimizin dağılımını etkilemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ekim 2012 ile Eylül 2023 tarihleri arasında histopatolojik olarak Hodgkin Lenfoma tanısı almış, evreleme ve ara değerlendirme amacıyla Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında ^{18} FDG PET/BT taraması yapılmış 135 hastanın evreleme PET/BT görüntülerinden 3 farklı eşik değeri ile segmentasyondan elde edilen metabolik – volümetrik ve doku analizi parametreleri incelenmiştir. Bu parametrelerin erken tedavi yanıtı, olaysız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastalar evrelerine göre ve evreleme sırasındaki risk faktörlerine göre gruplara ayrılmış, bunların sağkalıma ve olay gelişimine etkileri incelenmiştir.

Çalışmamızda erken evre hastalıkla tedavi yanıtsızlığının ileri evre hastalığa göre anlamlı düzeyde az görüldüğü ve hastalık evresinin artmasıyla takipte olay gelişim sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Doku parametrelerinin incelenmesinde literatürden farklı olarak herhangi bir konvansiyonel PET parametresi tedavi yanıtı, olaysız ve genel sağkalım öngörüsünde anlamlı bulunmamıştır. Şekil temelli, birinci ve ikinci dereceden doku özelliklerine bakıldığında literatür önerileriyle uyumlu olarak sabit eşik SUV 2.5'ten ziyade SUV 4.0 ya da SUVmax %40 eşiğinin segmentasyonda daha değerli olabileceği görülmüştür. Çalışmamızda Hodgkin lenfomada erken tedavi yanıtını, olaysız ve genel sağkalımı öngörmede F-18 FDG PET/BT görüntülemeden elde edilen tümör heterojenitesini yansıtan radyomik verilerinin katkı sağlayabileceği gösterilmiştir.

Başlangıçta risk faktörlerine göre belirlenen 4 grubun evreleme PET/BT görüntüleri üzerinden elde edilen metabolik, volumetrik ve doku parametrelerinde gruplar arasında çok sayıda anlamlı fark oluşturan parametre bulunmuştur. (EK-2). Konvansiyonel PET/BT parametrelerinin içinde risk gruplarını ayırma konusunda en dikkat çekici bulgu evre 1-2 risk faktörü bulunmayan ve evre 1-2 riskli grubun SUVmax, her üç eşik için de SUVmean, TLG ve MTV değerlerinin birbirinden önemli ölçüde farklı olduğudur. Bir diğer dikkate değer nokta Evre 3-4 düşük riskli grup ile Evre 3-4 yüksek riskli grubun ayrımında incelenen hiçbir metabolik volumetrik parametre anlamlı bulunmamıştır. Klinisyenlerin yıllardır prognoz öngörüsünde kullandığı klinik risk faktörlerinin yeterince başarılı olmadığı göz

önünde bulundurulursa, bu konuda özellikle yüksek evre hastalarda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PET görüntülemedeki MTV ve TLG dahil birinci dereceden özellikler ve GLCM, GLRLM, GLZLM ve NGLDM gibi ikinci dereceden doku özellikleri, lenfomanın prognozu ve yanıt değerlendirmesi için yapılan çalışmalarda en sık gözlemlenen önemli radyomik özellikler gibi görünmektedir. Ek olarak çalışmamızda evreleme PET/BT parametrelerinin iPET/BT' de gösterdiği değişim miktarları incelenmemiştir. MTV, TLG, SUVmax vb. konvansiyonel PET parametrelerindeki değişim miktarlarının yer aldığı analizler prognoz öngörüsünde değerli olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte daha çok sayıda hastanın incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Temel [18F] FDG PET/BT görüntüleme özelliklerinin radyomik analizi, bu metodolojinin lenfoma tanısında ve prognoz öngörüsündeki umut verici potansiyelini göstermektedir. Bununla birlikte, bugüne kadar ilgili çalışmaların çoğunluğu sınırlı kohort boyutlarına sahip tek merkezli, retrospektif çalışmalardır. Ek olarak, çeşitli SUV eşik belirleme yöntemleri ve segmentasyon yaklaşımları kantitatif parametreleri etkileyebilir. Literatürde radyomik verilerinin nasıl elde edileceği konusunda bir standardizasyon bulunmamaktadır. Özellikle çalışmamızda olduğu gibi oldukça heterojen ve çok sayıda lezyon içeren hastalıkların incelenmesi; tek lezyon incelemeleriyle karşılaştırıldığında çok sayıda zorluk barındırmaktadır. Bu nedenle rutinde kullanımının yerleşebilmesi için, öncelikle standardizasyona, büyük popülasyonlara ve birden fazla merkeze sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. PET ve BT görüntülerinin kombinasyonlarından çıkarılan daha fazla özellik türü, radyomiklerin yeteneğini daha iyi anlamak için daha fazla araştırılmalıdır. Böylece kişiselleştirilmiş hasta tedavi stratejilerinin belirlenmesinde hekimler tarafından kullanılabilecektir.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Hodgkin lenfoma en sık genç erişkinleri etkileyen hematolojik bir malignitedir. Evrelemesinde ve tedavi yanıtı değerlendirmesinde [^{18}F] FDG PET/BT önemli bir rol oynar. Çalışmamızın amacı HL evreleme PET/BT doku analizi parametrelerinin erken tedavi yanıtı ve hastalığın prognoz öngörüsündeki başarısını saptamak, bu sayede tedavinin erken aşamada yönlendirilmesine katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Histopatolojik olarak kanıtlanmış, evreleme ve ara değerlendirme FDG PET/BT görüntüleri bulunan 135 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Evreleme görüntülerindeki lezyonlar 3 farklı eşik yöntemiyle (SUVmax 2.5, SUVmax 4.0 ve SUXmax'ın %40'ı) yarı otomatik olarak segmente edildi. Elde edilen metabolik - volümetrik parametrelerin ve doku analizi parametrelerinin tedavi yanıt grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak incelendi. Ayrıca tüm bu parametrelerin olaysız sağkalım ve genel sağkalım öngörüsündeki katkısı değerlendirildi.

Bulgular: Hastalar ara değerlendirme PET/BT üzerinden tedavi yanıtlı ve yanıtsız olarak sınıflandırılıp karşılaştırıldığında evreleme PET/BT'den elde edilen konvansiyonel parametreler tedavi yanıtını öngörmede anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu karşılaştırmada yalnızca SUV 4.0 eşik değer için GLSZM Low Gray Level Zone Emphasis ve Small Zone Low Grey Level Emphasis; SUVmax %40 eşik değer için Intensity Based Minimum Intensity ve Intensity Histogram Minimum Grey Level tedavi yanıtını öngörmede anlamlı bulunmuştur ($p <0.05$). Olaysız sağkalımı öngörmede yalnızca SUV 4.0 eşik değer için birincil özelliklerden Intensity Histogram Kurtosis ve SUVmax %40 eşik değer için ikincil özelliklerden GLCM Cluster Shade anlamlı bulunmuştur ($p <0.05$). Genel sağkalımı öngörmede ise SUV 2.5 eşik için GLCM Sum Entropy, SUV 4.0 eşik için Intensity Histogram Skewness, GLCM Sum Entropy ve GLCM Cluster Shade ile SUVmax %40 için GLCM Joint Maksımum, GLCM Angular Second Moment, GLCM Cluster Shade anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: PET/BT tabanlı radyomikler lenfomanın tanısı, tedavi yanıtı ve prognoz tahminine önemli katkılar sağlayacak ve klinisyene yol gösterici olacak gibi görünmektedir. Özellikle kişiselleştirilmiş tedavi adına klinik uygulamalarda umut vaat etmektedir. Ancak bu metodolojinin daha fazla geliştirme ve ileriye dönük doğrulamaya ihtiyacı vardır.

Anahtar Kelimeler: FDG, PET/BT, Hodgkin Lenfoma, Radyomik, Prognoz

8. ABSTRACT

Introduction and Objective: Hodgkin lymphoma (HL) is a hematological malignancy that predominantly affects young adults. [18F] FDG PET/CT imaging plays a key role in both staging and assessing treatment response. This study aims to evaluate the effectiveness of texture analysis parameters derived from staging PET/CT in predicting early treatment response and long-term prognosis, thereby supporting early-phase treatment planning.

Materials and Methods: This retrospective study included 135 histopathologically confirmed HL patients who underwent both staging and interim FDG PET/CT scans. Lesions from the staging PET/CT images were semi-automatically segmented using three different thresholding methods: SUVmax 2.5, SUVmax 4.0, and 40% of SUVmax. The relationships between metabolic-volumetric parameters, texture analysis features, and treatment response were statistically analyzed. Additionally, the predictive value of these parameters for event-free survival (EFS) and overall survival (OS) was assessed.

Results: When patients were categorized as treatment responders or non-responders based on interim PET/CT, conventional parameters derived from staging PET/CT did not significantly predict treatment response ($p > 0.05$). However, specific radiomic features were found to be significant. For the SUVmax 4.0 threshold, GLSZM Low Gray Level Zone Emphasis and Small Zone Low Gray Level Emphasis were associated with treatment response. For the 40% SUVmax threshold, Intensity-Based Minimum Intensity and Intensity Histogram Minimum Gray Level also showed statistical significance ($p < 0.05$). In terms of event-free survival (EFS), Intensity Histogram Kurtosis (SUVmax 4.0) and GLCM Cluster Shade (40% SUVmax) were significant predictors ($p < 0.05$). For overall survival (OS), GLCM Sum Entropy (SUVmax 2.5); Intensity Histogram Skewness, GLCM Sum Entropy, and GLCM Cluster Shade (SUVmax 4.0); as well as GLCM Joint Maximum, Angular Second Moment, and Cluster Shade (40% SUVmax) were identified as significant features.

Conclusion: Radiomic features derived from staging PET/CT may offer valuable insights for predicting treatment response and prognosis in Hodgkin lymphoma, potentially aiding in personalized treatment strategies. While these findings are promising for clinical application, further methodological refinement and prospective validation are required.
Keywords: FDG, PET/CT, Hodgkin Lymphoma, Radiomic, Prognosis

9. EKLER

EK 1. Erken Evre – İleri Evre Grupları Arasında Doku Analizi Parametrelerinin Karşılaştırması

		SUVmax 2.5 eşik ile p değeri	SUVmax 4.0 eşik ile p değeri	SUVmax %40 eşik ile p değeri
MORPHOLOGICAL	Volume	0,000*	0,004*	0,165
	ApproximateVolume	0,000*	0,003*	0,165
	SurfaceArea	0,000*	0,002*	0,174
	SurfaceToVolumeRatio	0,000*	0,043*	0,209
	Compactness1	0,001*	0,024*	0,705
	Compactness2	0,001*	0,024*	0,705
	SphericalDisproportion	0,001*	0,024*	0,705
	Sphericity	0,001*	0,024*	0,705
	Asphericity	0,001*	0,024*	0,705
	CentreOfMassShift	0,939	0,488	0,182
	Maximum3DDiameter	0,000*	0,013*	0,454
	Integradet Intensıty	0,000*	0,005*	0,033*
INTENSITY BASED	Mean	0,247	0,528	0,038*
	variance	0,449	0,449	0,488
	Skewness	0,220	0,042*	0,116
	Kurtosis	0,162	0,181	0,042*
	Median	0,172	0,688	0,047*
	Minimum	0,623	0,457	0,000*
	10th percentile	0,742	0,592	0,007*

	25th pecentile	0,385	0,725	0,017*
	50th percentile	0,172	0,688	0,047*
	75th percentile	0,205	0,643	0,080
	90th percentile	0,247	0,630	0,085
	Standart deviation	0,449	0,449	0,488
	Maksimum Intensity	0,878	0,046*	0,058
	Interquartile range	0,278	0,646	0,692
	Range	0,932	0,071	0,209
	Mean absolute deviation	0,370	0,552	0,561
	Robust mean absolute deviation	0,300	0,688	0,705
	Median absolute deviation	0,319	0,595	0,573
	Coefficient of variation	0,447	0,441	0,018*
	Quartile coefficient of dispersion	0,367	0,583	0,025*
	Area under curve IVH	0,254	0,528	0,038*
	Energy	0,002	0,008*	0,014*
	Root mean square	0,245	0,522	0,045*
	Total Lesion Glycolysis	0,000	0,005*	0,032*
INTENSITY HISTOG-RAM	Mean	0,245	0,540	0,039*
	Variance	0,430	0,471	0,485
	Skewness	0,209	0,029*	0,133
	Kurtosis	0,105	0,077	0,017*
	Median	0,190	0,674	0,041*
	Minimum grey level	0,531	0,450	0,001*
	10th percentile	0,481	0,536	0,006*
	25th percentile	0,309	0,548	0,013*
	50th percentile	0,190	0,674	0,041*
	75th percentile	0,190	0,637	0,084
	90th percentile	0,254	0,628	0,087
	Standard deviation	0,430	0,471	0,485
	Maximum grey level	0,844	0,039*	0,049*
	Mode	0,587	0,907	0,022*

	Interquartile range	0,240	0,691	0,940
	Histogram range	0,862	0,056	0,188
	Mean absolute deviation	0,365	0,586	0,611
	Robust mean absolute deviation	0,306	0,752	0,829
	Median absolute deviation	0,300	0,639	0,695
	Coefficient of variation	0,479	0,446	0,011*
	Quartile coefficient of dispersion	0,287	0,802	0,003*
	Entropy log10	0,178	0,682	0,770
	Entropy log2	0,178	0,682	0,770
	Area under curve IVH	0,247	0,540	0,039*
	Uniformity	0,086	0,917	0,815
	Root mean square	0,002*	0,012*	0,151
	Maximum Histogram Gradient	0,000*	0,003*	0,204
	Maximum Histogram Gradient Grey Level	0,572	0,776	0,022*
	Minimum Histogram Gradient	0,000*	0,007*	0,350
	Minimum Histogram Gradient Grey Level	0,536	0,777	0,040*
GLCM	Joint Maximum	0,199	0,808	0,595
	Joint Average	0,202	0,617	0,071
	Joint Variance	0,410	0,452	0,659
	Joint Entropy Log2	0,128	0,643	0,739
	Joint Entropy Log10	0,128	0,643	0,739
	Difference Average	0,107	0,900	0,882
	Difference Variance	0,199	0,659	0,549
	Difference Entropy	0,128	0,643	0,739
	Sum Average	0,202	0,617	0,071
	Sum Variance	0,589	0,220	0,794
	Sum Entropy	0,656	0,104	0,260
	Angular Second Moment	0,080	0,935	0,797
	Contrast	0,132	0,794	0,678
	Dissimilaity	0,107	0,900	0,882

	Inverse Difference	0,036*	0,836	0,978
	Normalised Inverse Difference	0,001*	0,019*	0,115
	Inverse Difference Moment	0,031*	0,787	0,935
	Normalised Inverse Difference Moment	0,001*	0,017*	0,209
	Inverse Variance	0,029*	0,546	0,000*
	Correlation	0,074	0,048*	0,829
	Autocorrelation	0,231	0,598	0,078
	Cluster Tendency	0,589	0,220	0,794
	Cluster Shade	0,766	0,093	0,623
	Cluster Prominence	0,725	0,169	0,433
GLRLM	Short Runs Emphasis	0,019*	0,592	0,735
	Long Runs Emphasis	0,018*	0,570	0,604
	Low Grey Level Run Emphasis	0,266	0,561	0,028*
	High Grey Level Run Emphasis	0,254	0,531	0,055
	Short Run Low Grey Level Emphasis	0,415	0,449	0,021*
	Short Run High Grey Level Emphasis	0,214	0,633	0,069
	Long Run Low Grey Level Emphasis	0,124	0,950	0,093
	Long Run High Grey Level Emphasis	0,943	0,136	0,024*
	Grey Level Non-Uniformity	0,000*	0,003*	0,240
	Run Length Non-Uniformity	0,000*	0,005*	0,161
	Run Percentage	0,018*	0,534	0,652
NGTDM	Coarseness	0,000*	0,002*	0,074
	Contrast	0,009*	0,212	0,583
	Busyness	0,000*	0,004*	0,900
	complexity	0,864	0,103	0,270
	Strength	0,009*	0,397	0,903
GLSZM	Small Zone Emphasis	0,117	0,993	0,630
	Large Zone Emphasis	0,004*	0,356	0,558

	Low Gray Level Zone Emphasis	0,251	0,425	0,029*
	High Gray Level Zone Emphasis	0,441	0,317	0,047*
	Small Zone Low Grey Level Emphasis	0,339	0,270	0,011*
	Small Zone High Grey Level Emphasis	0,438	0,344	0,087
	Large Zone Low Grey Level Emphasis	0,008*	0,290	0,749
	Large Zone High Grey Level Emphasis	0,001*	0,139	0,057
	Grey Level Non-Uniformity	0,000*	0,007*	0,222
	Normalised Grey Level Non-Uniformity	0,428	0,370	0,417
	Zone Size Non-Uniformity	0,111	0,033*	0,204
	Normalised Zone Size Non-Uniformity	0,102	0,964	0,675
	Zone Percentage	0,012*	0,554	0,943
	Grey Level Variance	0,960	0,193	0,309
	Zone Size Variance	0,004*	0,288	0,508
	Zone Size Entropy	0,149	0,027*	0,144

EK 2. Risk Faktörlerine Göre Oluşturulan 4 Grup Arasında Doku Parametrelerinin Karşılaştırması

		SUVmax 2.5 eşik ile p değeri	SUVmax 4.0 eşik ile p değeri	SUVmax %40 eşik ile p değeri
MORPHOLOGICAL	Volume	0,000*	0,000*	0,006*
	ApproximateVolume	0,000*	0,000*	0,006*
	SurfaceArea	0,000*	0,000*	0,004*
	SurfaceToVolumeRatio	0,000*	0,000*	0,197
	Compactness1	0,000*	0,003*	0,68
	Compactness2	0,000*	0,003*	0,68
	SphericalDisproportion	0,000*	0,003*	0,68
	Sphericity	0,000*	0,003*	0,68
	Asphericity	0,000*	0,003*	0,68
	CentreOfMassShift	0,225	0,036*	0,227
	Maximum3DDiameter	0,000*	0,000*	0,051
	Integradet Intensıty	0,000*	0,000*	0,000*
INTENSITY BASED	Mean	0,015*	0,019*	0,001*
	variance	0,017*	0,031*	0,042*
	Skewness	0,254	0,009*	0,108
	Kurtosis	0,255	0,102	0,015*
	Median	0,018*	0,025*	0,001*
	Minimum	0,629	0,41	0,000*
	10th percentile	0,167	0,005*	0,000*

	25th pecentile	0,093	0,014*	0,000*
	50th percentile	0,018*	0,025*	0,001*
	75th percentile	0,012*	0,032*	0,003*
	90th percentile	0,013*	0,029*	0,005*
	Standart deviation	0,017*	0,031*	0,042*
	Maksimum Intensity	0,003*	0,001*	0,001*
	Interquartile range	0,023*	0,40*	0,045
	Range	0,005*	0,002*	0,003*
	Mean absolute deviation	0,020*	0,039*	0,05
	Robust mean absolute deviation	0,019*	0,05	0,064
	Median absolute deviation	0,017*	0,039*	0,052
	Coefficient of variation	0,429	0,122	0,008*
	Quartile coefficient of dispersion	0,178	0,093	0,007*
	Area under curve IVH	0,015*	0,018*	0,001*
	Energy	0,000*	0,000*	0,000*
	Root mean square	0,012*	0,020*	0,001*
	Total Lesion Glycolysis	0,000*	0,000*	0,000*
INTENSITY HISTOGRAM	Mean	0,015*	0,019*	0,001*
	Variance	0,016*	0,035*	0,053
	Skewness	0,347	0,018*	0,218
	Kurtosis	0,257	0,148	0,025*
	Median	0,016*	0,026*	0,001*
	Minimum grey level	0,477	0,489	0,000*
	10th percentile	0,142	0,004*	0,000*
	25th percentile	0,050	0,007*	0,000*
	50th percentile	0,016*	0,026*	0,001*
	75th percentile	0,016*	0,028*	0,003*
	90th percentile	0,015*	0,032*	0,005*
	Standard deviation	0,016*	0,035*	0,053
	Maximum grey level	0,003*	0,001*	0,001*
	Mode	0,606	0,186	0,001*
	Interquartile range	0,039*	0,049*	0,07

	Histogram range	0,008*	0,003*	0,008*
	Mean absolute deviation	0,019*	0,041*	0,063
	Robust mean absolute deviation	0,021*	0,064	0,068
	Median absolute deviation	0,016*	0,043*	0,077
	Coefficient of variation	0,493	0,194	0,012*
	Quartile coefficient of dispersion	0,362	0,189	0,009*
	Entropy log10	0,016*	0,059	0,208
	Entropy log2	0,016*	0,059	0,208
	Area under curve IVH	0,015*	0,019*	0,001*
	Uniformity	0,019*	0,152	0,352
	Root mean square	0,000*	0,000*	0,005*
	Maximum Histogram Gradient	0,000*	0,000*	0,014*
	Maximum Histogram Gradient Grey Level	0,380	0,37	0,000*
	Minimum Histogram Gradient	0,000*	0,000*	0,089
	Minimum Histogram Gradient Grey Level	0,110	0,026*	0,000*
GLCM	Joint Maximum	0,276	0,757	0,699
	Joint Average	0,017*	0,025*	0,002*
	Joint Variance	0,018*	0,038*	0,041*
	Joint Entropy Log2	0,025*	0,102	0,243
	Joint Entropy Log10	0,025*	0,102	0,243
	Difference Average	0,022*	0,113	0,204
	Difference Variance	0,026*	0,088	0,103
	Difference Entropy	0,025*	0,102	0,243
	Sum Average	0,017*	0,025*	0,002*
	Sum Variance	0,025*	0,017*	0,352
	Sum Entropy	0,169	0,028*	0,761
	Angular Second Moment	0,097	0,476	0,512
	Contrast	0,022*	0,101	0,137
	Dissimilaity	0,022*	0,113	0,204
	Inverse Difference	0,029*	0,274	0,547

	Normalised Inverse Difference	0,000*	0,002*	0,017*
	Inverse Difference Moment	0,034*	0,316	0,58
	Normalised Inverse Difference Moment	0,000*	0,001*	0,026*
	Inverse Variance	0,137	0,743	0,000*
	Correlation	0,002*	0,004*	0,2
	Autocorrelation	0,014*	0,026*	0,002*
	Cluster Tendency	0,025*	0,017*	0,352
	Cluster Shade	0,453	0,075	0,415
	Cluster Prominence	0,017*	0,015*	0,017*
GLRLM	Short Runs Emphasis	0,030*	0,409	0,745
	Long Runs Emphasis	0,035*	0,393	0,752
	Low Grey Level Run Emphasis	0,022*	0,006*	0,000*
	High Grey Level Run Emphasis	0,012*	0,018*	0,002*
	Short Run Low Grey Level Emphasis	0,027*	0,005*	0,000*
	Short Run High Grey Level Emphasis	0,010*	0,020*	0,002*
	Long Run Low Grey Level Emphasis	0,020*	0,026*	0,003*
	Long Run High Grey Level Emphasis	0,016*	0,009*	0,000*
	Grey Level Non-Uniformity	0,000*	0,000*	0,021*
	Run Length Non-Uniformity	0,000*	0,000*	0,004*
	Run Percentage	0,037*	0,379	0,733
NGTDM	Coarseness	0,000*	0,000*	0,001*
	Contrast	0,006*	0,116	0,129
	Busyness	0,000*	0,000*	0,438
	complexity	0,017*	0,010*	0,030*
	Strength	0,011*	0,031*	0,366
GLSZM	Small Zone Emphasis	0,026*	0,274	0,17
	Large Zone Emphasis	0,003*	0,08	0,502
	Low Gray Level Zone Emphasis	0,011*	0,006*	0,000*
	High Gray Level Zone Emphasis	0,008*	0,008*	0,002*
	Small Zone Low Grey Level Emphasis	0,009*	0,001*	0,000*
	Small Zone High Grey Level Emphasis	0,10*	0,016*	0,005*

	Large Zone Low Grey Level Emphasis	0,003*	0,121	0,448
	Large Zone High Grey Level Emphasis	0,001*	0,005*	0,012*
	Grey Level Non-Uniformity	0,000*	0,000*	0,007*
	Normalised Grey Level Non-Uniformity	0,018*	0,024*	0,038*
	Zone Size Non-Uniformity	0,000*	0,000*	0,002*
	Normalised Zone Size Non-Uniformity	0,027*	0,325	0,181
	Zone Percentage	0,008*	0,165	0,494
	Grey Level Variance	0,018*	0,022*	0,028*
	Zone Size Variance	0,002*	0,046*	0,447
	Zone Size Entropy	0,000*	0,000*	0,006*

10. KAYNAKÇA

(1) Brice, P.; Kerviler, E. de; Friedberg, J. W. Classical Hodgkin Lymphoma. *The Lancet***2021**, *398* (10310), 1518–1527.

(2) Vellemans, H.; André, M. P. E. Review of Treatment Options for the Management of Advanced Stage Hodgkin Lymphoma. *Cancers***2021**, *13* (15), 3745.

(3) Cheson, B. D.; Fisher, R. I.; Barrington, S. F. ve ark. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.***2014**, *32* (27), 3059–3068.

(4) Ansell, S. M. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin. Proc.***2015**, *90* (11), 1574–1583.

(5) Arai, S.; Fanale, M.; DeVos, S. ve ark. Defining a Hodgkin Lymphoma Population for Novel Therapeutics after Relapse from Autologous Hematopoietic Cell Transplant. *Leuk. Lymphoma***2013**, *54* (11), 2531–2533.

(6) Avril, N. E.; Weber, W. A. Monitoring Response to Treatment in Patients Utilizing PET. *Radiol. Clin. North Am.***2005**, *43* (1), 189–204.

(7) Kirby, A. M.; George Mikhaeel, N. The Role of FDG PET in the Management of Lymphoma: Practical Guidelines. *Nucl. Med. Commun.***2007**, *28* (5), 355.

(8) Frood, R.; Clark, M.; Burton, C. ve ark. Utility of Pre-Treatment FDG PET/CT–Derived Machine Learning Models for Outcome Prediction in Classical Hodgkin Lymphoma. *Eur. Radiol.***2022**, *32* (10), 7237–7247.

(9) Mütevelizade GY. PET/CT in the Evaluation of the Treatment Response in Lymphomas. Nucl Med Semin. **2021** Jul;7(2):177-186.

(10) O'Connor, J. P. B.; Rose, C. J.; Waterton, J. C. ve ark. Imaging Intratumor Heterogeneity: Role in Therapy Response, Resistance, and Clinical Outcome. *Clin. Cancer Res.***2015**, *21* (2), 249–257.

(11) Lee, J. W.; Lee, S. M. Radiomics in Oncological PET/CT: Clinical Applications. *Nucl. Med. Mol. Imaging***2018**, *52* (3), 170–189.

(12) Lambin, P.; Rios-Velazquez, E.; Leijenaar, R. ve ark. Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. *Eur. J. Cancer***2012**, *48* (4), 441–446.

(13) Vockerodt, M.; Cader, F. Z.; Shannon-Lowe, C.; Murray, P. Epstein-Barr Virus and the Origin of Hodgkin Lymphoma. *Chin. J. Cancer***2014**, *33* (12), 591.

(14) TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018. ANKARA, Türkiye ;2022.

(15) Siddon, A.; Lozovatsky, L.; Mohamed, A.; Hudnall, S. D. Human Herpesvirus 6 Positive Reed-Sternberg Cells in Nodular Sclerosis Hodgkin Lymphoma. *Br. J. Haematol.***2012**, *158* (5), 635–643.

(16) Kharazmi, E.; Fallah, M.; Pukkala, E. ve ark. Risk of Familial Classical Hodgkin Lymphoma by Relationship, Histology, Age, and Sex: A Joint Study from Five Nordic Countries. *Blood***2015**, *126* (17), 1990–1995.

(17) Huang, X.; Kushekhar, K.; Nolte, I. ve ark. HLA Associations in Classical Hodgkin Lymphoma: EBV Status Matters. *PLOS ONE***2012**, *7* (7), e39986.

(18) Kosydar, S.; Ansell, S. M. The Biology of Classical Hodgkin Lymphoma. *Semin. Hematol.***2024**, *61* (4), 212–220.

(19) Weniger, M. A.; Küppers, R. Molecular Biology of Hodgkin Lymphoma. *Leukemia***2021**, *35* (4), 968.

(20) Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2020). *Robbins & Cotran pathologic basis of disease* (10th ed., pp. 611-617). Elsevier

(21) Gobbi, P. G.; Ferreri, A. J. M.; Ponzoni, M.; Levis, A. Hodgkin Lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.***2013**, *85* (2), 216–237.

(22) Wang, H.-W.; Balakrishna, J. P.; Pittaluga, S.; Jaffe, E. S. Diagnosis of Hodgkin Lymphoma in the Modern Era. *Br. J. Haematol.***2019**, *184* (1), 45–59.

(23) *Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, Olsen BB, Inglev S, Høilund-Carlsen PF. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. PET Clin. 2014 Oct;9(4):355-70, v.*

(24) Lameka, K.; Farwell, M. D.; Ichise, M. Chapter 11 - Positron Emission Tomography. In *Handbook of Clinical Neurology*; Masdeu, J. C., González, R. G., Eds.; Neuroimaging Part I; Elsevier, **2016**; Vol. 135, pp 209–227.

(25) Boellaard, R.; Delgado-Bolton, R.; Oyen, W. J. G. ve ark. FDG PET/CT: EANM Procedure Guidelines for Tumour Imaging: Version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging***2014**, *42* (2), 328.

(26) Meyer, H.-J.; Wienke, A.; Surov, A. Associations between GLUT Expression and SUV Values Derived from FDG-PET in Different Tumors—A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS ONE***2019**, *14* (6), e0217781.

(27) Moon, S. H.; Hyun, S. H.; Choi, J. Y. Prognostic Significance of Volume-Based PET Parameters in Cancer Patients. *Korean J. Radiol.***2012**, *14* (1), 1.

(28) Im, H.-J.; Bradshaw, T.; Solaiyappan, M.; Cho, S. Y. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One Is Better? *Nucl. Med. Mol. Imaging***2017**, *52* (1), 5.

(29) El-Galaly, T. C.; d'Amore, F.; Mylam, K. J. ve ark. Routine Bone Marrow Biopsy Has Little or No Therapeutic Consequence for Positron Emission Tomography/Computed Tomography–Staged Treatment-Naive Patients With Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.***2012**, *30* (36), 4508–4514.

(30) Brice, P.; Kerviler, E. de; Friedberg, J. W. Classical Hodgkin Lymphoma. *The Lancet***2021**, *398* (10310), 1518–1527.

(31) Ulusal Lenfoma Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği. Ankara; **2020**

(32) Hasenclever, D.; Diehl, V.; Armitage, J. O.ve ark Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med.***1998**, *339* (21), 1506–1514.

(33) Younes, A.; Hilden, P.; Coiffier, B. ve ark. International Working Group Consensus Response Evaluation Criteria in Lymphoma (RECIL 2017). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.***2017**, *28* (7), 1436–1447.

(34) *Berzaczy, D.; Haug, A.; Staber, P.B. ve ark. RECIL Versus Lugano for Treatment Response Assessment in FDG-Avid Non-Hodgkin Lymphomas: A Head-to-Head Comparison in 54 Patients. Cancers* ***2020****, 12, 9.*

(35) Shanbhag, S.; Ambinder, R. F. Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent Progress. *CA. Cancer J. Clin.***2018**, *68* (2), 116–132.

(36) Stephanie S, Paul J. B., Helen G. ve ark. *Long-Term Follow-Up of Contemporary Treat*ment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. JCO **2017**; 35, 1999-2007.

(37) Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, ve ark. 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. J Clin Oncol. **2010** Sep 20;28(27):4199-206.

(38) von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, ve ark. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol. **2012** Mar 20;30(9):907-13.

(39) Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, ve ark. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. **2003** Jun 12;348(24):2386-95.

(40) Andreas Engert, Volker Diehl, Jeremy Franklin, ve ark. Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. JCO **2009**; 27, 4548-4554.

(41) Skoetz, N.; Trelle, S.; Rancea, M.; ve ark. 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* (10), 943–952.

(42) Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, ve ark. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med. **2011** Jul 21;365(3):203-12.

(43) Borchmann, P.; Goergen, H.; Kobe, C.; ve ark. PET-Guided Treatment in Patients with Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma (HD18): Final Results of an Open-Label, International, Randomised Phase 3 Trial by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet***2017**, *390* (10114), 2790–2802.

(44) Straus, D. J.; Długosz-Danecka, M.; Connors, J. M. ve ark. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Classical Hodgkin Lymphoma (ECHELON-1): 5-Year Update of an International, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Haematol.***2021**, *8* (6), e410–e421.

(45) Morschhauser, F.; Brice, P.; Fermé, C. ve ark. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *J. Clin. Oncol.***2008**, *26* (36), 5980–5987.

(46) Santoro, A.; Magagnoli, M.; Spina, M. ve ark. Ifosfamide, Gemcitabine, and Vinorelbine: A New Induction Regimen for Refractory and Relapsed Hodgkin's Lymphoma. *Haematologica***2007**, *92* (1), 35–41.

(47) Moskowitz, C. H.; Matasar, M. J.; Zelenetz, A. D.; ve ark. Normalization of Pre-ASCT, FDG-PET Imaging with Second-Line, Non–Cross-Resistant, Chemotherapy Programs Improves Event-Free Survival in Patients with Hodgkin Lymphoma. *Blood***2012**, *119* (7), 1665–1670.

(48) Bartlett, N. L.; Niedzwiecki, D.; Johnson, J. L. ve ark. Gemcitabine, Vinorelbine, and Pegylated Liposomal Doxorubicin (GVD), a Salvage Regimen in Relapsed Hodgkin's Lymphoma: CALGB 59804. *Ann. Oncol.***2007**, *18* (6), 1071–1079.

(49) Garcia-Sanz, R.; Sureda, A.; de la Cruz, F. ve ark. Brentuximab Vedotin and ESHAP Is Highly Effective as Second-Line Therapy for Hodgkin Lymphoma Patients (Long-Term Results of a Trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann. Oncol.***2019**, *30* (4), 612–620.

(50) Moskowitz, A. J.; Schöder, H.; Yahalom, J. ve ark. PET-Adapted Sequential Salvage Therapy with Brentuximab Vedotin Followed by Augmented Ifosamide, Carboplatin, and Etoposide for Patients with Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma: A Non-

Randomised, Open-Label, Single-Centre, Phase 2 Study. *Lancet Oncol.***2015**, *16* (3), 284–292.

(51) Neste, E. V. D.; Casasnovas, O.; André, M. ve ark. Classical Hodgkin's Lymphoma: The Lymphoma Study Association Guidelines for Relapsed and Refractory Adult Patients Eligible for Transplant. *Haematologica***2013**, *98* (8), 1185.

(52) Gillies, R. J.; Kinahan, P. E.; Hricak, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology***2015**, *278* (2), 563.

(53) Gillies, R. J.; Schabath, M. B. Radiomics Improves Cancer Screening and Early Detection. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.***2020**, *29* (12), 2556–2567.

(54) Corrias, G.; Micheletti, G.; Barberini, L.; Suri, J. S.; Saba, L. Texture Analysis Imaging "What a Clinical Radiologist Needs to Know." *Eur. J. Radiol.***2022**, *146*, 110055.

(55) Chicklore, S.; Goh, V.; Siddique, M.; Roy, A.; Marsden, P. K.; Cook, G. J. R. Quantifying Tumour Heterogeneity in 18F-FDG PET/CT Imaging by Texture Analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging***2013**, *40* (1), 133–140.

(56) Cook, G. J. R.; Siddique, M.; Taylor, B. P.; Yip, C.; Chicklore, S.; Goh, V. Radiomics in PET: Principles and Applications. *Clin. Transl. Imaging***2014**, *2* (3), 269–276.

(57) *LIFEx - LIFEx*. https://www.lifexsoft.org/ (accessed 2024-12-21).

(58) Larobina, M.; Megna, R.; Solla, R. Comparison of Three Freeware Software Packages for 18F-FDG PET Texture Feature Calculation. *Jpn. J. Radiol.***2021**, *39* (7), 710–719.

(59) Orlhac, F.; Soussan, M.; Maisonobe, J.-A.; Garcia, C. A.; Vanderlinden, B.; Buvat, I. Tumor Texture Analysis in 18F-FDG PET: Relationships Between Texture Parameters, Histogram Indices, Standardized Uptake Values, Metabolic Volumes, and Total Lesion Glycolysis. *J. Nucl. Med.***2014**, *55* (3), 414–422.

(60) Zhou Y, Zhu Y, Chen Z, Li J, Sang S, Deng S. Radiomic Features of ^{18}F-FDG PET in Hodgkin Lymphoma Are Predictive of Outcomes. Contrast Media Mol Imaging. **2021** Nov 22;2021:6347404.

(61) Driessen J, Zwezerijnen GJC, Schöder H, ve ark. Prognostic model using 18F-FDG PET radiomics predicts progression-free survival in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Blood Adv. **2023** Nov 14;7(21):6732-6743.

(62) Driessen, J.; Zwezerijnen, G. J. C.; Schöder, H. ve ark. The Impact of Semiautomatic Segmentation Methods on Metabolic Tumor Volume, Intensity, and Dissemination Radiomics in 18F-FDG PET Scans of Patients with Classical Hodgkin Lymphoma. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.***2022**, *63* (9), 1424–1430.

(63) *Cancer Today*. https://gco.iarc.who.int/today/ (erişim 2025-02-21).

(64) Şeker M, Mengi A, Bilici A, ve ark. Evaluation of Hodgkin lymphoma cases and determination of prognostic factors. Türk Onkoloji Dergisi **2011**;26(3):108-14.

(65) Lue, K.-H.; Wu, Y.-F.; Liu, S.-H.; Hsieh, T.-C.; Chuang, K.-S.; Lin, H.-H.; Chen, Y.-H. Prognostic Value of Pretreatment Radiomic Features of 18F-FDG PET in Patients With Hodgkin Lymphoma. *Clin. Nucl. Med.***2019**, *44* (10), e559.

(66) Ansell, S. M. Hodgkin Lymphoma: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Am. J. Hematol.***2024**, *99* (12), 2367–2378. https://doi.org/10.1002/ajh.27470.

(67) Campo, E.; Jaffe, E. S.; Cook, J. R.; ve ark. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood***2022**, *140* (11), 1229.

(68) Ortega, C.; Eshet, Y.; Prica, A. ve ark. Combination of FDG PET/CT Radiomics and Clinical Parameters for Outcome Prediction in Patients with Hodgkin's Lymphoma. *Cancers***2023**, *15* (7), 2056.

(69) Mayerhoefer, M. E.; Materka, A.; Langs, G.; ve ark. Introduction to Radiomics. *J. Nucl. Med.***2020**, *61* (4), 488–495.

(70) LaCasce, A. S. Treating Hodgkin Lymphoma in the New Millennium: Relapsed and Refractory Disease. *Hematol. Oncol.***2019**, *37* (S1), 87–91.

(71) Hutchings, M.; Loft, A.; Hansen, M. ve ark. FDG-PET after Two Cycles of Chemotherapy Predicts Treatment Failure and Progression-Free Survival in Hodgkin Lymphoma. *Blood.***2006**, *107* (1), 52–59.

(72) Johnson, P.; Federico, M.; Kirkwood, A. ve ark. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.***2016**, *374* (25), 2419–2429.

(73) Barrington, S. F.; Mikhaeel, N. G.; Kostakoglu, L. ve ark. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J. Clin. Oncol.***2014**, *32* (27), 3048–3058.

(74) Eichenauer, D. A.; Aleman, B. M. P.; André, ve ark. Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†. *Ann. Oncol.***2018**, *29*, iv19–iv29.

(75) Cerci, J. J.; Pracchia, L. F.; Linardi, C. C. G. ve ark. 18F-FDG PET After 2 Cycles of ABVD Predicts Event-Free Survival in Early and Advanced Hodgkin Lymphoma. *J. Nucl. Med.***2010**, *51* (9), 1337–1343.

(76) Hutchings, M.; Mikhaeel, N. G.; Fields, P. A.; Nunan, T.; Timothy, A. R. Prognostic Value of Interim FDG-PET after Two or Three Cycles of Chemotherapy in Hodgkin Lymphoma. *Ann. Oncol.***2005**, *16* (7), 1160–1168.

(77) Gallamini, A.; Hutchings, M.; Rigacci, L.;ve ark. Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. *J. Clin. Oncol.***2007**, *25* (24), 3746–3752.

(78) Biggi, A.; Gallamini, A.; Chauvie, S. ve ark. International Validation Study for Interim PET in ABVD-Treated, Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Interpretation Criteria and Concordance Rate Among Reviewers. *J. Nucl. Med.***2013**, *54* (5), 683–690.

(79) Josting, A.; Rueffer, U.; Franklin, J.; Sieber, M.; Diehl, V.; Engert, A. Prognostic Factors and Treatment Outcome in Primary Progressive Hodgkin Lymphoma: A Report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood***2000**, *96* (4), 1280–1286.

(80) Vatansever B. Hodgkin Lenfoma Olgularının Klinik, Patolojik, Prognostik Özelliklerinin ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. T.C.Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; **2021**

(81) Connors, J. M.; Cozen, W.; Steidl, C. ve ark. Hodgkin Lymphoma. *Nat. Rev. Dis. Primer***2020**, *6* (1), 1–25.

(82) Roswarski, J. L.; Longo, D. L. Hodgkin Lymphoma: Focus on Evolving Treatment Paradigms. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.***2023**, *36* (4), 101510.

(83) Hasenclever, D.; Diehl, V. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's Disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med.***1998**, *339* (21), 1506–1514.

(84) Oki, Y.; Chuang, H.; Chasen, B. ve ark. The Prognostic Value of Interim Positron Emission Tomography Scan in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma. *Br. J. Haematol.***2014**, *165* (1), 112.

(85) Triumbari, E. K. A.; Morland, D.; Cuccaro, A.; Maiolo, E.; Hohaus, S.; Annunziata, S. Classical Hodgkin Lymphoma: A Joint Clinical and PET Model to Predict Poor Responders at Interim Assessment. *Diagnostics***2022**, *12* (10), 2325.

(86) Akhtari, M.; Milgrom, S. A.; Pinnix, C. C. ve ark. Reclassifying Patients with Early-Stage Hodgkin Lymphoma Based on Functional Radiographic Markers at Presentation. *Blood***2017**, *131* (1), 84.

(87) Lopci, E.; Elia, C.; Catalfamo, B. ve ark. Prospective Evaluation of Different Methods for Volumetric Analysis on [18F]FDG PET/CT in Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Med.***2022**, *11* (20), 6223.

(88) Akhtari, M.; Milgrom, S. A.; Pinnix, C. C. ve ark. Reclassifying Patients with Early-Stage Hodgkin Lymphoma Based on Functional Radiographic Markers at Presentation. *Blood***2017**, *131* (1), 84.

(89) Moskowitz, A. J.; Schöder, H.; Gavane, S. ve ark. Prognostic Significance of Baseline Metabolic Tumor Volume in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood***2017**, *130* (20), 2196–2203.

(90) Mettler, J.; Müller, H.; Voltin, C.-A. ve ark. Metabolic Tumour Volume for Response Prediction in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.***2018**, *60* (2), 207–211.

(91) Im, H.-J.; Bradshaw, T.; Solaiyappan, M.; Cho, S. Y. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One Is Better? *Nucl. Med. Mol. Imaging***2017**, *52* (1), 5.

(92) Cottereau, A.-S.; Versari, A.; Loft, A. ve ark. Prognostic Value of Baseline Metabolic Tumor Volume in Early-Stage Hodgkin Lymphoma in the Standard Arm of the H10 Trial. *Blood***2018**, *131* (13), 1456–1463.

(93) Kanoun, S.; Tal, I.; Berriolo-Riedinger, A.; Rossi, C. ve ark. Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F]FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma. *PLOS ONE***2015**, *10* (10), e0140830.

(94) Martín-Saladich, Q.; Reynés-Llompart, G.; Sabaté-Llobera, A.; Palomar-Muñoz, A.; Domingo-Domènech, E.; Cortés-Romera, M. Comparison of Different Automatic Methods for the Delineation of the Total Metabolic Tumor Volume in I–II Stage Hodgkin Lymphoma. *Sci. Rep.***2020**, *10* (1), 1–10.

(95) Frood, R.; Clark, M.; Burton, C. ve ark. Utility of Pre-Treatment FDG PET/CT-Derived Machine Learning Models for Outcome Prediction in Classical Hodgkin Lymphoma. *Eur. Radiol.***2022**, *32* (10), 7237–7247.

(96) Song, M.-K.; Chung, J.-S.; Lee, J.-J. ve ark. Metabolic Tumor Volume by Positron Emission Tomography/Computed Tomography as a Clinical Parameter to Determine Therapeutic Modality for Early Stage Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Sci.***2013**, *104* (12), 1656–1661.

(97) André, M. P. E.; Girinsky, T.; Federico, M. ve ark. 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**.

(98) Sarikaya, I.; Sarikaya, A. Assessing PET Parameters in Oncologic 18F-FDG Studies. *J. Nucl. Med. Technol.***2020**, *48* (3), 278–282.

(99) Triumbari, E. K. A.; Gatta, R.; Maiolo, E. ve ark. Baseline 18F-FDG PET/CT Radiomics in Classical Hodgkin's Lymphoma: The Predictive Role of the Largest and the Hottest Lesions. *Diagnostics***2023**, *13* (8), 1391.

(100) Triumbari, E. K. A.; Morland, D.; Gatta, R. ve ark. The Predictive Power of 18F-FDG PET/CT Two-Lesions Radiomics and Conventional Models in Classical Hodgkin's Lymphoma: A Comparative Retrospectively-Validated Study. *Ann. Hematol.***2025**, *104* (1), 641.

(101) Martelli M, Ceriani L, Zucca E, ve ark. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. J Clin Oncol. **2014** Jun 10;32(17):1769-75.