



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL
TAŐCIOđLU ŞEHİR HASTANESİ**

NÜKLEER TIP KLİNİğİ

**YENİ TANI LENFOMA HASTALARINDA BAŞLANGIÇ
EVRELEMEDE KEMİK İLİğİ TUTULUMUNUN ¹⁸F-FDG PET/BT
İLE DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Betül Atalı

İSTANBUL-2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL
TAŐCIOĐLU ŞEHİR HASTANESİ**

NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

**YENİ TANI LENFOMA HASTALARINDA BAŞLANGIÇ
EVRELEMEDE KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNUN ¹⁸F-FDG PET/BT
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Betül Atalı

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tamer Özülker
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, gösterdiği yakınlık ve hoşgörü ile asistanlık sürecini keyifli hale getiren, tezimin her aşamasında tavsiyeleri ile beni yönlendiren, saygıdeğer hocam ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Tamer ÖZÜLKER'e, ve güleryüzlü tavrı ile PET/BT konusunda oldukça yararlandığım Doç.Dr. Filiz ÖZÜLKER'e,

Asistanlık sürecimin en başından beri nükleer tıp nosyonumun oluşmasında engin bilgi ve birikiminden yararlandığım, hoşgörüsü, sabrı ve insani yaklaşımıyla kliniğimizde yarattığı geleneğin bir parçası olmaktan onur duyduğum klinik şefimiz sayın Dr. Mehmet MÜLAZIMOĞLU'na,

Dinamizmi ve iyimserliği ile nükleer tıp eğitimini eğlenceli hale getiren, bilgi ve tecrübesini paylaşmaktan hiçbir zaman imtina etmeyen, çalışkanlığı ve azmi ile örnek olan ve sayın Doç. Dr. Savaş KARYAĞAR'a,

İşlerine gösterdikleri özen ve hassasiyetleri ile nükleer tıba bakışımı etkileyen, eğitimim boyunca iyi niyeti ve samimi tavırları ile öğrendiklerini bir sorumluluk edasıyla bizlerle paylaşmaktan çekinmeyen Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü uzmanları sayın Dr. Şeyma EKMEKÇİ'ye, Dr. Sevda SAĞLAMPINAR KARYAĞAR'a, Dr. Özgür EKER'e, Dr. Şerafettin HACİMAHMUTOĞLU'na, Doç. Dr.Müge ÖNER TAMAM'a, Dr. Ercan UYANIK'a, Dr. Sevil EROL'a,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, teknisyen, hemşire ve sekreterleri ile tüm nükleer tıp personeline,

En önemlisi koşulsuz sevgi ve desteklerini daima hissettiğim; fedakârlık, sevgi ve sonsuz emekleriyle beni yetiştiren, sevgili annem Sebahat ATALI ve babam Musa ATALI' ya sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 NON-HODGKIN LENFOMA	2
2.1.1 Arka Plan	2
2.1.2 Patofizyoloji	3
2.1.3 Etiyoloji	4
2.1.4 Epidemiyoloji.....	4
2.1.5 Prognoz	5
2.1.6 Semptom ve Bulgular	6
2.1.7 Komplikasyonlar	7
2.1.8 Ayırıcı Tanı	7
2.1.9 Tanı.....	8
2.1.10 Görüntüleme:.....	9
2.1.11 Evreleme	11
2.1.12 Tedavi	12
2.2 HODGKIN LENFOMA	12
2.2.1 Arka plan.....	12
2.2.2 Patofizyoloji	13

2.2.3 Etiyoloji	13
2.2.4 Epidemiyoloji	14
2.2.5 Prognoz	14
2.2.6 Semptom ve bulgular	15
2.2.7 Tanı	15
2.2.8 Evreleme	16
2.2.9 Tedavi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. ETİK İLKELER.....	18
3.2. HASTA SEÇİMİ	18
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	18
3.4. HASTA HAZIRLIĞI VE ¹⁸ F-FDG PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ	20
3.5. KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ.....	20
3.6. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	21
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
4.BULGULAR	23
5.TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR.....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	46
EKLER	48
EK-1: ETİK KURUL KARAR BELGESİ	48
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	52

KISALTMALAR

aNHL	: Agresif non-Hodgkin Lenfoma
CAR-T	: Chimeric Antigen Receptor-T cell
CBC	: Complete Blood Count
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DIC	: Dissemine Intravascular Coagulation
EBV	: Epstein-Barr Virus
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EMN	: Enfeksiyöz Mononükleoz
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
¹⁸F FDG	: Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose
FISH	: Fluorescence in situ Hybridization
FL	: Foliküler Lenfoma
Ga67	: Galyum 67
GHSg	: German Hodgkin Study Group
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HG NHL	: High-grade Non-Hodgkin Lenfoma
HHV8	: Human Herpes Virus 8
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus
HL	: Hodgkin Lenfoma
HTLV	: Human T-lymphotropic Virus
IPI	: International Prognostic Index

Kİ	: Kemik İliği
KC	: Karaciğer
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LYSA	: The Lymphoma Study Association
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MIP	: Maximum Intensity Projection
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUGA	: Multigated Acquisition Scan
MZL	: Marjinal Zon Lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NK	: Natural Killer
NLPHL	: Noduler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
OSEM	: Ordered Subset Expectation Maximization
PET/BT	: Positron Emission Tomography/Bilgisayarlı Tomografi
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROI	: Region of Interest
SLL/CLL	: Small Lymphocytic Lymphoma/ Chronic Lymphocytic Leukemia
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SUV	: Standardized Uptake Value
VOI	: Volume of Interest

WHO : World Health Organization

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Uluslararası Prognostik İndeks	6
Tablo 2: Deauville Skoru	10
Tablo 3: Lugano Sınıflaması.....	11
Tablo 4: Hodgkin Lenfoma için Uluslararası Prognostik Sistem (IPS) [2].....	14
Tablo 5: HodgkinLenfoma Risk Grupları Tanımlaması [2]	16
Tablo 6: Hasta karakteristikleri.....	23
Tablo 7: Kemik iliği biyopsisi ve PET/BT Kİ değerlendirmesi arasındaki korelasyon analizi	24
Tablo 8: Kemik iliği biyopsisi ile PET/BT’de fokal kemik iliği tutulumu	26
Tablo 9: PET/BT+Kİ biyopsisi evrelemesinin, PET/BT’deki kemik iliği tutulumuna göre evrenmesinin karşılaştırılması	28
Tablo 10: Lenfoma alt tiplerine göre lezyon SUVmax değerleri.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Tüm hastalarda sol iliak kemik posteriorundan elde edilen SUVmax ve SUVmean değerlerinin alınma yöntemi25
- Şekil 2: Lenfoma alt tiplerine göre hastaların Kİ/KC SUVmax ve Kİ SUVmax değerlerinin dağılımı.....25
- Şekil 3: Kİ biyopsisi negatif, PET/BT Kİ multifokal pozitif DBBHL hastasının MIP görüntüleri (6 ay sonra çekilen kontrol PET/BT’de Kİ’ndeki fokal tutulumların tamamen düzeldiği görülüyor).27
- Şekil 4: Lenfoma hastalarının Kİ SUVmax-SUVmean ve Kİ/KC SUVmax-SUVmean değerlerinin, Kİ biyopsi sonuçlarına göre ROC analizi (Kİ/KC SUVmax cut-off değeri 0.87, en yüksek duyarlılık-özgüllük %74-71, EAA=0.638)29
- Şekil 5: Hodgkin lenfoma hastalarının Kİ SUVmax-SUVmean ve Kİ/KC SUVmax-SUVmean değerlerinin, Kİ biyopsi sonuçlarına göre ROC analizi (Kİ/KC SUVmax cut-off değeri 1.65, en yüksek duyarlılık-özgüllük % 100-83, EAA= 0.911)30
- Şekil 6: Non-Hodgkin lenfoma hastalarının Kİ SUVmax-SUVmean ve Kİ/KC SUVmax-SUVmean değerlerinin, Kİ biyopsi sonuçlarına göre ROC analizi (Kİ/KC SUVmax cut-off değeri 0.9- en yüksek duyarlılık- özgüllük% 74- 63, EAA= 0.678)31
- Şekil 7: İndolent NHL hastalarının Kİ SUVmax-SUVmean ve Kİ/KC SUVmax-SUVmean değerlerinin, Kİ biyopsi sonuçlarına göre ROC analizi (cut-off değeri 0.87- en yüksek duyarlılık-özgüllük % 74- 71, Kİ/KC SUVmax EAA= 0.696) ..31
- Şekil 8: Agresif NHL hastalarının Kİ SUVmax-SUVmean ve Kİ/KC SUVmax-SUVmean değerlerinin, Kİ biyopsi sonuçlarına göre ROC analizi (Kİ/KC SUVmax cut-off değeri 0.82, en yüksek duyarlılık-özgüllük %91-48, EAA=0.734)32

ÖZET

AMAÇ: Lenfomalarda kemik iliği tutulumu evreyi 4'e taşıdığı için prognostik ve terapötik önemi vardır. Bu amaçla tüm lenfoma hastalarına evreleme aşamasında kemik iliğinin değerlendirilmesi için kemik iliği biyopsisi yapılmaktadır. Kemik iliği biyopsisi invaziv bir işlem olduğundan, komplikasyonlarının yanında sadece kemik iliğinin küçük bir bölümü değerlendirildiği için fokal kemik iliği tutulumlarını atlayarak evrenin daha düşük değerlendirilmesine neden olabilir. Çeşitli çalışmalar kemik iliği değerlendirilmesinde de FDG PET/BT'nin kullanışlı olduğunu göstermiştir. Biz de bu çalışmamızda FDG PET/BT' nin lenfomalardaki kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesindeki önemini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Yeni tanı almış ve kemik iliği biyopsisi yapılmış, 18 yaşından büyük 107 lenfoma hastası retrospektif olarak değerlendirildi. PET/BT görüntülemelerinden kemik iliği SUVmax-SUVmean değerleri ile Kİ/KC SUVmax-SUVmean değerleri, Kİ tutulum paternleri (diffüz, fokal) ve PET/BT' e göre kemik iliğinden bağımsız evreleri kaydedildi.

BULGULAR: Kİ/KC SUVmax oranı 1' den büyük olan hastalar PET pozitif kemik iliği tutulumu olarak değerlendirildiğinde ve kemik iliği biyopsisi altın standart yöntem olarak kabul edildiğinde genel lenfomalar için duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPĐ sırası ile; %58, %54, %41, %70 olarak hesaplandı. Fokal kemik iliği tutulumunda, rutin tek taraflı iliak kemik biyopsisinin duyarlılığı %33 olarak hesaplandı.

SONUÇ: Genel lenfomalarda ve lenfoma alt tiplerinde, Kİ/KC SUVmax değeri 1'den büyük olması metastatik kemik iliği tutulumu için cutoff olarak kabul edildiğinde günlük pratikte uygulanabilecek yeterli duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşamamaktadır. ROC analizinde, genel lenfomalarda ve tüm lenfoma alt tiplerinde en uygun parametre Kİ/KC SUVmax değeri olarak saptanmıştır. Fokal kemik iliği tutulumu olan hastaların Kİ değerlendirilmesinde ise iliak krest biyopsisi bir katkı sağlamamaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Florodeoksiglukoz F18, Hodgkin Hastalığı, Kemik iliği, Non-Hodgkin Lenfomalar

ASSESSMENT OF BONE MARROW INFILTRATION WITH ¹⁸F-FDG PET/CT IN INITIAL STAGING OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED LYMPHOMA

ABSTRACT

AIM: Since bone marrow involvement in lymphomas carries stage to stage 4, it has prognostic and therapeutic importance. For this purpose, bone marrow biopsy is performed in all lymphoma patients to evaluate the bone marrow at the process of staging. Since bone marrow biopsy is an invasive procedure, besides its complications, only a small part of the bone marrow is evaluated, which may result in underestimation of the stage by skipping focal bone marrow involvements. Various studies have shown that FDG PET/CT is useful in bone marrow evaluation. In this study, we investigated the importance of FDG PET/CT in the evaluation of bone marrow involvement in lymphomas.

MATERIALS AND METHODS: 107 newly diagnosed lymphoma patients older than 18 years of age who underwent bone marrow biopsy were evaluated retrospectively. From PET/CT images, bone marrow SUVmax-mean values and BM/L SUVmax-mean values, BM involvement patterns (diffuse, focal) and bone marrow-independent stages according to PET/CT were recorded.

RESULTS: When patients with a BM/L SUVmax ratio greater than 1 are evaluated as PET positive bone marrow involvement and bone marrow biopsy is accepted as the gold standard method, the sensitivity, specificity, PPV and NPV for general lymphomas were calculated as; 58%, 54%, 41%, 70%, respectively. The sensitivity of routine unilateral iliac bone biopsy was calculated as 33% in focal bone marrow involvement.

CONCLUSION: Sufficient sensitivity and specificity values that can be applied in daily practice cannot be achieved in general lymphomas and lymphoma subtypes, when a BM/L SUVmax value greater than 1 is accepted as the cut-off for metastatic bone marrow involvement. In the ROC analysis, the most appropriate parameter in general lymphomas and all lymphoma subtypes was determined as the BM/L SUVmax value. It has been shown that iliac crest biopsy will not contribute to the evaluation of BM in patients with focal bone marrow involvement.

KEYWORDS: Bone Marrow, Fluorodeoxyglucose F18, Hodgkin Disease, PET-CT, Lymphoma, Non-Hodgkins.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalarda doğru evreleme prognoz ve tedavi planlanması açısından önemlidir ve evrelemede Ann-Arbor sınıflaması kullanılmaktadır. Erken evre hastalıkta (evre 1-2) ve ileri evre hastalıkta (evre 3-4) farklı tedavi planlaması uygulanmaktadır [1-3]. Kemik iliği tutulumu evrelemeyi, buna bağlı olarak prognozu ve tedavi yönetimi değiştireceği için tüm hastalarda kemik iliği biyopsi ile değerlendirilmektedir [4-6].

Kemik iliği değerlendirilmesinde altın standart yaklaşım dorsal iliak kanattan tek taraflı biyopsi alınmasıdır [7-9]. İnvaziv bir teknik olması ve komplikasyonlara yol açabilmesinin yanı sıra, biyopsiyle, kemik iliğinin sadece sınırlı bir kısmı değerlendirilebilmektedir. Görüntüleme yöntemleriyle de kemik iliği tutulumu gösterilebilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) kortikal kemik lezyonlarını veya geç dönem kemikteki değişiklikleri saptayabilirken, erken hastalıkta düşük duyarlılığa sahiptir [6,10,11]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kemik iliği değerlendirilmesinde duyarlı bir tetkik olsa da rutin olarak kullanılmamaktadır [6].

Günümüzde meta-analiz çalışmalarıyla Flor18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi' nin (^{18}F -FDG PET/BT), hem Hodgkin lenfomaların (HL) hem de ^{18}F -FDG duyarlı non-Hodgkin lenfomaların (NHL) evrelemesinde ve yeniden evrelemesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu ortaya konulmuştur ve ^{18}F -FDG PET/BT, HL ve ^{18}F -FDG duyarlı NHL'ların evrelemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır [9,12,13]. Çeşitli çalışmalar kemik iliği değerlendirilmesinde de ^{18}F -FDG PET/BT'nin kullanışlı olduğunu göstermiş, ^{18}F -FDG PET/BT ile kemik iliği biyopsisi arasındaki uyumdan dolayı (%78-82) kemik iliği biyopsisini tamamlayıcı olarak kullanılması gerektiğini, hatta kemik iliği biyopsisinin yerini alabileceğini öne sürmüşlerdir [6,11,14,15]. Buna rağmen bazı çalışmalar da, elde edilen verilerin doğruluklarının yetersiz olduğunu, diffüz büyük B hücreli (DBBH) ve foliküler lenfomalarda kemik iliği biyopsisinin yerini alamayacağına işaret etmişlerdir [16,17].

Biz de bu çalışmamızda yeni tanı lenfoma hastalarında ^{18}F -FDG PET/BT'deki Kİ Standardized Uptake Value-maximum (SUVmax) değerleri ile kemik iliği biyopsisi sonuçlarını karşılaştırarak, ^{18}F -FDG PET/BT'nin klinik evreleme ve kemik iliği tutulumunu saptamadaki rolünü araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 NON-HODGKIN LENFOMA

2.1.1 Arka Plan

Lenfoma terimi farklı biyoloji ve prognoza sahip heterojen malignite grubunu tanımlar. Lenfomalar genel olarak 2 alt gruba ayrılır; HL ve NHL. Lenfomaların %85'i NHL olup ortalama tanı alma yaşı 67'dir.

NHL farklı epidemiyolojik, etiyolojik, morfolojik, immunofenotipik, genetik ve klinik özelliklere sahip, tedaviye cevaplarının farklı olduğu birden fazla klinikopatolojik alt tipleri içerir. Prognozla ilişkili olarak indolent ve agresif olarak 2 gruba ayrılabilir.

Günümüzde çeşitli NHL sınıflama şemaları bulunmaktadır. Dünya sağlık örgütü (WHO) NHL alt tiplerini B, T ve natural killer (NK) olarak 3'e ayırmıştır [18,19].

Hodgkin olmayan lenfomaların WHO sınıflandırması (klinik agresifliğe göre alt sınıflanmıştır);

İndolent NHL;

B hücreli;

Küçük lenfositik lenfoma/B hücreli kronik lenfositik lösemi

Lenfoplazmasitik lenfoma (\pm Waldenstrom makroglobulinemisi)

Plazma hücreli miyelom/plazmasitoma

Tüylü hücreli lösemi

Foliküler lenfoma (derece I ve II)

Marjinal bölge B hücreli lenfoma

Mantle hücreli lenfoma

T hücreli;

T hücreli büyük granüler lenfosit lenfoma

Mukozis Fungoides

T hücreli prolenfositik lenfoma

NK hücreli neoplazm

NK hücre büyük granüler lenfosit lenfoma

Agresif NHL;**B hücreli;**

Folikülerlenfoma (derece III)

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Mantle hücreli lenfoma

T hücreli;

Periferik T hücreli lenfoma

Anaplastik büyük hücreli lenfoma, T/boş hücre

Aşırı Agresif NHL**B hücreli;**

Burkitt lenfoması

Öncü B lenfoblastik lösemi/lenfoma

T hücreli;

Yetişkin T hücreli lenfoma/lösemi

Öncül T lenfoblastik lösemi/lenfoma

2.1.2 Patofizyoloji

Non-Hodgkin lenfoma, lenfoid dokulardan köken alır. Çeşitli tümör supresör genlerin inaktivasyonu (kromozomal delesyon veya mutasyon) ve proto-onkogenlerin aktivasyonu (kromozomal translokasyon) ile B veya T ve/veya NK hücrelerinin klonal progresif çoğalmasıyla ortaya çıkar. Ek olarak bazı belli alt lenfoma tipleri genomu çeşitli onkojenik virüslerin ekzojen genini tanıtmasıyla değişebilir. Bazı spesifik sitogenetik lezyonlar, bazı spesifik NHL alt tipi için tipiktir ve tanısal önemi olan spesifik markerların bakılması NHL alt tiplendirmesinin yapılmasını sağlar.

%85 NHL B hücre tipinden köken alırken, %15'i T/NK hücre tipinden veya daha nadir olarak makrofajlardan köken alır. Hücre farklılaşma derecesi (grade), proliferasyonu, histolojik büyüme paterni, köken aldığı hücrenin boyutu ve hücre proliferasyonu ile karakterize edilir.

Çoğu B hücre kökenli NHL'da hücre büyüme paterni ve hücre boyutu tümör agresifliği ile orantılıdır. Diffüz paternle büyüme eğiliminde olan lenfomalar nodüler büyüme eğiliminde olanlara göre daha agresif seyreder. Büyük lenfosit içeren lenfomalar küçük lenfositik lenfomalara göre daha agresif seyreder. Buna rağmen

küçük hücre morfolojisiyle karakterize yüksek gradeli lenfoma tipleri de bulunmaktadır [18].

2.1.3 Etiyoloji

Çevresel faktörler (kimyasallar-pestisidler, saç boyaları, çözücüler, kemoterapi, radyasyon maruziyeti), enfeksiyon (human indeficiency virüs (HIV), ebstein barr virüs (EBV), helikobakter pylori, human herpes virus (HHV8)), kronik enflamasyon (otoimmün hastalıklar- Hashimoto tiroiditi, Sjögren sendromu vb.), immün yetmezlik durumu (konjenital-Wiskott Aldrich veya sonradan kazanılmış) veya kromozomal translokasyonlara bağlı olarak gelişebilir.

t(14;18) (q32;q21) translokasyonu NHL'da en sık görülen kromozom anormallığıdır. %85 foliküler lenfomada (FL) ve %28 yüksek gradeli NHL (HG-NHL)'da görülür. Kromozomun 18q21 kolunda lokalize apoptotik inhibitör onkojen bcl-2 ile immunglobulin ağır zinciri kodlayan 14q32'nin translokasyonu ile oluşur.

t(11;14) (q13;32) ise mantle hücreli lenfoma için tipiktir ve 11q13 kromozom kolunda lokalize hücre siklus düzenleyici protein bcl-1 (siklin D1) aşırı ekspresyonu ile sonuçlanır.

8q24 translokasyonu c-myc düzensizliğine neden olur ve yüksek gradeli lenfomalarla (Burkitt ve non-Burkitt) ilişkilidir.

t(11;18) (q21;q21) ve t(1,14) (p22;132) ise mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoma (MALT lenfoma) ile ilişkilidir.

Double hit B hücreli lenfomalar DBHL'lerin spesifik alt tipi olup daha agresif seyirlidir ve üç onkojenin (c-myc, bcl2, bcl 6) 2'sinin translokasyonu ile ilişkilidir. Herhangi bir yüksek gradeli B hücreli lenfomalarda double hit-lenfomaları tanımlamak için fluorescence in-situ hibridizasyon (FISH) ile bu genlerdeki yeniden düzenlenmeye bakılır [18].

2.1.4 Epidemiyoloji

Non-Hodgkin lenfoma en sık görülen hematolojik malignitedir ve Hodgkin lenfomaya (HL) göre 5 kat daha sık görülür. En sık görülen 7. kanser tipidir ve görülme sıklığı %4.3'tür.

Çoğu hasta 65-74 yaşında tanı alır ve median görülme yaşı 67'dir. Tanı anında NHL 35-64 yaş aralığındaki NHL hastalarının %37'i düşük gradeli lenfoma

iken, 35 yaşından genç hastalarda bu oran %16'dır. Çocuklarda düşük gradeli lenfoma oldukça nadir görülür [18].

2.1.5 Prognoz

NHL hastalarında ortalama 5 yıllık sağkalım %72.7'dir. Son 20 yılda yeni tedavi stratejilerinin ortaya çıkması (örn. monoklonal antikorlar, kimerik antijen reseptör T-cell (CART) tedavi), tedaviye cevapta kullanılan biyomarkerların geçerliliği ile sağkalım oranı daha da artmıştır.

NHL hastalarında prognozu etkileyen faktörler;

Tümör histolojisi (WHO sınıflamasına göre)

Tümör evresi

Hasta yaşı

Bulky tümör varlığı

Performans skoru (ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group)

Laktat dehidrojenaz düzeyi (LDH)

Beta-2 mikroglobulin düzeyi

Ekstranodal hastalık durumu

Uluslararası prognostik indeks (IPI) başlangıçta agresif lenfomalarda prognozu öngörebilmek için oluşturulan bir prognostik modelken, sonraları düşük gradeli lenfomalar ve mantle hücreli lenfoma için de prognozu öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir (Tablo 1). Ayrıca Kİ, dalak, karaciğer, akciğer, testis, santral sinir sistemi (SSS) gibi spesifik bölgelerin tutulumuna bağlı nüks oranı yüksek hastaların saptanmasını da sağlar ve bu hastalar güncel tedavi yaklaşımının geliştirilmesi için klinik çalışmalara dahil edilebilir [18].

Tablo 1: Uluslararası Prognostik İndeks

Yaş(>60)

LDH düzeyi (Normal değer üstü)

Performans skoru (ECOG 0-1'e karşı 2-3)

Ekstranodal bölgelerin tutulumu (1'den daha fazla bölgenin tutulumu)

Hastalık evresi (Evre 1-2'e karşı 3-4)

Bu modele göre 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları;

0-1 risk faktörü %75

2-3 risk faktörü %50

4-5 risk faktörü %25

Konjenital veya edinsel immun yetmezlik hastalarında lenfoma görülme sıklığı artar ve tedaviye cevap kötüdür.

Tam cevabın görüldüğü zaman ve cevap süresinin prognostik önemi vardır. 3 kür KT sonrası tam cevap görülmeyen hastaların prognozu, hızlı-tam yanıt veren hastalara göre daha kötüdür.

Düşük gradeli lenfomalar sessiz klinik seyir gösterirler ve sağkalım agresif lenfomalara göre görece iyidir (6-10 yıl) ve yüksek gradeli lenfomalara dönüşme eğilimleri vardır.

Orta ve yüksek gradeli NHL'ların yaklaşık %70'inde nüks görülür veya başlangıç tedaviye hiç cevap vermez. Nüks tedavinin tamamlanmasından sonra en sık ilk 2 yıl içerisinde görülür. Nüks veya tedaviye yanıtız NHL'larda prognoz kötüdür (Konvansiyonel kurtarma KT'sinden sonra ilk 2 yıllık sağkalım < %5-10) [18].

2.1.6 Semptom ve Bulgular

Klinik tablo lenfomatöz sürecin ortaya çıkış yeri, tümör büyüme hızı, tutulan organın fonksiyonu gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Lenfadenopati (En sık görülen bulgu)

Kilo kaybı, gece terlemesi, ateş

Peteşi, purpura, ekimoz (trombositopeniye işaret eder)

Nefes darlığı

Taşikardi

Plevral efüzyon

SSS semptomları

Kemik ağrısı

Hepatomegali

Splenomegali

Büyük abdominal kitle (özellikle Burkitt lenfomada)

Testiküler kitle

Deri lezyonları (kutanöz T hücreli lenfoma, anaplastik büyük hücreli ve anji-immunoblastik lenfomalarda)

Düşük gradeli lenfomalarda hepatomegali, splenomegali ve periferik lenfadenopati görülebilir. %40 hastada dalak tutulumu görülür. Tanı anında izole dalak tutulumu görülmesi çok nadirdir [18].

2.1.7 Komplikasyonlar

Sitopeni; Kİ infiltrasyonuna bağlı (Örn anemi, trombositopeni, lökopeni); Alternatif olarak bazı NHL alt tiplerinde otoimmün hemolitik anemi görülebilir (örn küçük lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lösemi (SLL/KLL))

Kanama; Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), trombositopeni veya tümörün vasküler invazyonuna bağlı

Enfeksiyon: Lökopeniye (özellikle nötropeniye) sekonder

Kardiyak problemler/ aritmi: Perikardiyal efüzyon veya kardiyak metastaza bağlı

Solunum problemleri: Plevral efüzyon veya akciğer parankim tutulumuna bağlı

Vena cava superior sendromu: Büyük mediastinal lenfomaya bağlı

Gastrointestinal semptomlar: Gİ lenfomaya bağlı obstrüksiyon, perforasyon, kanama

Nörolojik problemler: Primer SSS lenfoması veya lenfomatöz menenjitte sekonder

Spinal kord basısı: Vertebral metastaza sekonder

Lökositoz (lenfositoz): Hastalığın lösemik evresinde

Ağrı: Tümör invazyonuna bağlı [18]

2.1.8 Ayırıcı Tanı

HL

Epstein-Barr virüs (EBV) ile ilişkili enfeksiyöz mononükleoz (EMN)

Önemli sayıdaki hastalık lokal veya generalize lenfadenopatiyle bulgu verebileceğinden, NHL tanısı uygun doku biyopsisinin patolojik değerlendirilmesi ile konulur.

Lenfomayla benzer klinik bulgu verebilecek diğer hastalıklar;

Solid organ maligniteleri: Karsinom, melanom ve sarkomların lenf nodlarına metastazları

Diğer hematolojik maligniteler veya lenfoproliferatif hastalıklar

Benign lenf nodu infiltrasyonu veya enfeksiyona sekonder (örn. Tüberküloz, diğer bakteriyel, mantar enfeksiyonları (örn. histoplazmozis, kriptokokoidoz, nadir olarak viral enfeksiyonlar), reaktif hiperplazik lenf nodları, kollajen-vasküler hastalıklar

HL ve NHL' a göre tedavi yaklaşımı farklıdır.

Eğer NHL tanısı şüpheliyse tedaviye başlamadan önce uzman hemapatolojistlerden ikincil bir görüş alınmalıdır [18].

2.1.9 Tanı

Tüm yeni tanı NHL hastalarında; hastanın genel durumu, doğru histolojik alt tip, hastalığın yayılımı ve tutulan bölgeler (nodal/ekstranodal, lokalize/ileri evre) değerlendirilmelidir. Bu çalışmalar ile; hasta prognozu ve uygun tedavinin belirlenmesi sağlanır.

NHL'dan şüphelenildiği durumunda yapılması gereken testler;

Doku biyopsisi

Tam kan sayımı (CBC)

Serum protein elektroforezi

LDH dahil serum biyokimya değerleri

Serum beta-2 mikroglobulin düzeyi

HIV seroloji

Toraks grafi

Kemik sintigrafisi/Ga67

Boyun, toraks, abdomen, pelvis BT

PET/BT

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi (Daha çok evreleme amaçlı kullanılır, tanı için kullanılmaz)

Rituksimab tedavisi planlanıyorsa hepatit B markerları (reaktivasyona neden olabileceği için)

Klinik tabloya bağlı diğer testler MRG, multigated acquisition scan (MUGA), lumbar ponksiyon (LP) vb.) [18].

2.1.9.1 Biyopsi:

Başlangıç tanıda insizyonel veya eksizyonel doku biyopsisi tercih edilir. Kalın iğne biyopsisi lenf nodu ulaşılabilir olmadığı durumlarda uygulanabilir, genellikle tercih edilmez. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kabul edilebilir bir tanı yöntemi değildir, fakat seçili hastalarda immunhistokimyasal (İHK) boyamalar ve flow sitometri ile birlikte kullanılabilir. Biyopsi materyalinde tanıyı doğrulamak ve alt tiplendirme yapmak için flow sitometri ve İHK boyama yapılmalıdır.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi tanı koymaktan ziyade evreleme amaçlı yapılır. Kemik iliği tutulumu genellikle düzensiz olduğu için bilateral kemik iliği biyopsisi uygulanmalıdır (Neoplastik hücreler kemik iliğini diffüz veya fokal olarak infiltre edebilir) [18].

2.1.10 Görüntüleme:

2.1.10.1 Kemik sintigrafisi ve Ga67 sintigrafisi:

Kemik sintigrafisi, sadece kemik ağırları olan ve/veya ALP yüksek hastalarda kullanılır. Galyum 67 (Ga67) seçili NHL hastalarında alternatif görüntüleme yöntemi olarak başlangıç evrelemede, tedaviye yanıt değerlendirme ve takipte kullanılabilir. Tanı anında agresif ve aşırı agresif lenfomaları neredeyse tamamında pozitif iken, indolent lenfomaların yüzde 50' sinde pozitifdir [18].

2.1.10.2 FDG PET/BT:

Lenfoma evrelemede FDG PET/BT) FDG duyarlı lenfomalarda evreleme için tercih edilen yöntemdir. FDG duyarlı olmayan ve FDG duyarlılığı değişken lenfomalarda BT tek başına kullanılabilir.

Marjinal zon lenfoma, KLL/SLL, mukozis fungoides ve Waldenström makroglobulinemisi/lenfoplazmasitik lenfoma dışındaki tüm lenfoma alt tipleri FDG duyarlı kabul edilir. Buna rağmen çoğu indolent lenfoma evrelemede FDG PET/BT genel olarak kullanışlı değildir, fakat çeşitli durumlarda (örneğin agresif transformasyon düşünüldüğünde biyopsi yerini belirlemek amaçlı) kullanılabilir [18].

2.1.10.2.1 Deauville Skoru (5 Puan Skoru):

Farklı merkezlerdeki farklı makineler arasında uyum sağlamak ve primer nodal lenfomaların tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinin standardizasyonu için kullanılan görsel değerlendirmedir. Bunun için hastanın mediastinal kan havuzu aktivitesi ve karaciğer FDG SUVmax değerleri kullanılır (Tablo 2).

Tablo 2: Deauville Skoru

1 – Tutulum yok
2 – Tutulum \leq mediastinal kan havuzu
3 – Tutulum $>$ mediastinal kan havuzu, fakat \leq karaciğer
4 – Karaciğerden daha yüksek tutulum
5 – Karaciğerden belirgin daha yüksek tutulum (KC SUVmax'ının 2-3 katı) ve/veya yeni lezyon
X – Lenfoma ile ilişkisi düşük olan yeni gelişmiş tutulumlar

PET/BT, lenfoma ile ilişkili tutulumları saptar ve fizyolojik tutulum ve/veya diğer nedenlere bağlı tutulumlardan (enfeksiyon, enflamasyon) dağılım ve BT özelliklerine göre ayırt eder. NHL' da nodal ve ekstranodal tutulumları değerlendirmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahipken, kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesinde güvenilirliği değişkendir. Bu skora sistemi kullanılarak tedavi cevap değerlendirilmesi de yapılır, Deauville 1-2 tam metabolik cevap ile ilişkilidir. 3 ise klinik duruma göre değişir; Tedavi sonrası 3 skor, tam metabolik cevap olarak kabul edilirken, tedavi ortası (interim) PET değerlendirilmesinde suboptimal olabilir. Skor 4-5 rezidüel metabolik hastalığı gösterir [2] [18].

2.1.10.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Primer SSS lenfoması, lenfomatöz menenjit veya paraspinal lenfomadan şüphelenildiğinde beyin ve spinal kord MRG yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisi negatif olup kemik iliği tutulumundan şüphelenilen hastalarda fokal kemik iliği tutulumunu değerlendirmek için MRG yapılabilir [18].

2.1.11 Evreleme

Evreleme, tedavi seçiminde ve prognozu değerlendirmek için önemlidir. Lenfoma evrelemesi için boyun/toraks/abdomen/pelvis BT ve bilateral kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılır. Genellikle FDG PET/BT, FDG duyarlı nodal lenfoma tiplerinde tercih edilirken, FDG duyarlı olmayan veya duyarlılığı değişken lenfoma alt tiplerinde BT tercih edilir.

Tablo 3: Lugano Sınıflaması

Evre	Tutulan Bölge	Ekstranodal(E) Durum
I	Tek veya yakın bölge lenf nodlarının tutulumu	Nodal tutulum olmaksızın tek ekstranodal bölge tutulumu
II	Diyaframın aynı tarafında multiple lenf nod gruplarının tutulumu	Evre 1 veya 2 nodal tutulum ile sınırlı bitişik ekstranodal tutulum
II bulky*	Bulky hastalık ile diyaframın aynı tarafında multiple lenf nod gruplarının tutulumu	Değerlendirilmez
III	Diyaframın her iki tarafında multiple lenf nod gruplarının tutulumu	Değerlendirilmez
IV	Multiple bitişik olmayan ekstranodal bölgelerin tutulumu veya lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın E tanımlaması dışında bir veya daha fazla ekstranodal organın diffüz veya yaygın tutulumu	Değerlendirilmez

*Evre 2 bulky hastalık histolojik tipe ve çeşitli prognostik faktörlere göre sınırlı veya ileri evre hastalık olarak kabul edilir.

Bulky tanımlaması lenfoma histolojisine göre değişkenlik gösterir (FL için >6cm, diffüz büyük B hücreli NHL için 6-10 cm, Hodgkin lenfoma (HL) için tek bir lenf nodunun BT ile belirlenen herhangi bir torasik vertebra seviyesindeki transtorasik çapın üçte birinden fazlası veya >10 cm olması).

A/B: Sistemik semptomların (ateş (>38), açıklanamayan kilo kaybı (son 6 ayda >%10), gece terlemesi) varlığı veya yokluğu belirtilmelidir. A: yok, B: var. Hodgkin lenfoma evrelemesinde kullanılır.

E: Aynı radyasyon bölgesini içeren nodal hastalıkla bitişik ekstranodal yayılım, daha geniş yayılım varsa evre 4 olarak değerlendirilir.

Lenfoma evreleme sisteminde en sık Lugano sınıflaması kullanılır. Evre 1 ve 2 sınırlı hastalık olarak kabul edilirken, evre 3 ve 4 ileri evre hastalık olarak kabul edilir (Tablo 3) [18].

2.1.12 Tedavi

NHL tedavisi aşağıdaki faktörlere göre belirgin değişkenlik gösterir;

Tümör evresi

Fenotip (B hücreli, T hücreli veya NK hücreli)

Histoloji (İndolent, agresif veya aşırı agresif)

Semptomlar

Performans durumu

Hasta yaşı

Komorbiditeler

Çoğu kemoterapötik ajan NHL'ye etkilidir. Histolojiye, evreye ve hastanın kemoterapötik ajana olan toleransına göre; kombine veya tek ajan olarak kullanılabilir. İnterferon, rituximab ve radyoişaretli antikorlar gibi çeşitli biyolojik tedavi yöntemleri kullanılabilir.

Alkilleyici ajanlar, antrasiklin antibiyotikler, vinka alkaloidleri, antimetabolitler ve glukokortikoidler kullanılabilir. Glukokortikoidler ayrıca antiemetik ajan olarak, tümör ile ilişkili vazojenik ödemi azaltmak amaçlı ve bazı kemoterapötiklere karşı gelişebilecek hipersensitivite reaksiyonlarını önlemek için profilaktik olarak kullanılabilir. Biyolojik cevap modülatörleri hastanın tümör hücrelerine karşı immun cevabını kontrol ederek anti-tümör ajan olarak kullanılabilir [18].

2.2 HODGKIN LENFOMA

2.2.1 Arka plan

Hodgkin lenfoma eski adıyla Hodgkin hastalığı; ayrı histoloji, biyolojik davranış ve klinik karakteristikleriyle birlikte tamamen tedavi edilebilir bir lenfomadır. İsmi mikroskopik görünüm ve eksprese ettiği hücre yüzey markerlarından alır.

Tanı için histolojik değerlendirme gerekir ve eksizyonel biyopsi yapılması önerilir. Evreleme için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılır.

Tedavide RT ile birlikte veya RT' siz birden fazla kemoterapötik ajan kullanılır [20].

2.2.2 Patofizyoloji

WHO sınıflamasına göre HL'ların 5 alt grubu vardır;

Nodüler sklerozan HL (%60-80)

Mikst sellüler HL (%15-30)

Lenfositten zengin HL (%5)

Lenfositten fakir HL (%1)

Nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) (%5)

Nodüler sklerozan, lenfositten zengin, lenfositten fakir, mikst sellüler HL klasik HL olarak tanımlanırken, nodüler lenfosit predominant HL farklı klinik özellikleri ve farklı tedavi şeması olan HL alt tipidir.

Klasik HL' da neoplastik hücreler Reed-Sternberg hücreleridir ve tüm tümör kitlesinin % 5-10 kısmını oluşturur. Kalan hücreler plazma hücreleri, eozinofil, nötrofil, histiosit gibi reaktif, mikst inflamatuvar hücrelerden oluşur. RS hücreler birden fazla çekirden içerebilen, büyük, anormal lenfositlerdir. Çoğu RS hücresi B orijin kökenlidir ve lenf nodunun germinal merkezinden gelişir, fakat normal B hücreleri gibi antikor üretmezler. T hücre kökenli RS hücreleri nadir görülür ve klasik HL'ların %1-2'sini oluşturur. CD30 ve CD15 markerlarını antijenlerini eksprese ederler. CD30, orijinal olarak RS hücrelerinin yüzey markerı olarak tanımlanan, malign veya reaktif lenfositlerin eksprese ettiği yüzey markerıdır. CD15, normalde B hücreleri tarafından eksprese edilmeyen, geç granülosit, monosit ve aktive T hücreleri tarafından eksprese edilen hücre yüzey markerıdır.

Nodüler lenfosit predominant lenfoma klasik HL lenfoma sınıflamasına girmez ve tüm HL vakalarının yüzde 5'ini oluşturur. Klasik HL'da görülen RS hücreleri çok seyrek veya hiç görülmez. İnflamatuvar hücreler zemininde lenfositik ve histiyositik hücrelerinden (L&H) (patlamış mısır hücreleri) oluşur. RS hücrelerinin aksine CD20 pozitif, CD15-30 negatiftirler [20].

2.2.3 Etiyoloji

Hodgkin lenfomanın etiyojisi bilinmemektedir. Enfeksiyöz ajanlar, özellikle EBV' nin patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir. EBV pozitifliği HL alt tiplerine göre de değişkenlik göstermektedir; NLPHL alt tipinde nadiren eksprese edilen EBV proteinleri gözlenirken, KHL'da EBV pozitifliğinin en sık görüldüğü HL alt tipi mikst-sellüler HL alt tipidir.

HIV pozitif hastalarda HL insidansı negatif olan hastalara göre daha fazladır, fakat HL AIDS ile ilişkili maligniteler arasında yer almamaktadır.

Genetik yatkınlık da HL gelişiminde rol oynamaktadır. HL aile öyküsü olan %1 hastada HL gelişmiştir ve bu risk etkilenen bireyin kardeşlerinde 3-7 kat artmaktadır [20].

2.2.4 Epidemiyoloji

En sık genç erişkinlerde 20-40 yaşları arasında görülürken, görülme sıklığı 55 yaşından sonra ikinci bir artış gösterir. Toplumda 2.3/100.000 oranında görülür. En sık klasik HodgkinLenfoma (HL) alt tipi (%95) görülürken daha az sıklıkla nodüler lenfosit predominant HL (NLPHL) alt tipi görülür (%5) [21].

2.2.5 Prognoz

Hasta prognozu genel olarak hastalığın evresine ve farklı grupların yayımladıkları (European Organisation for Research and Treatment for Cancer-EORTC, German Hodgkin's Study Group (GHSG)) çeşitli prognostik faktörlere göre değişkenlik gösterir [2]. Prognoza etki eden faktörler; hasta yaşı, hastalığın evresi, B semptomlarının varlığı veya yokluğu ve sedimentasyon yüksekliğidir.

Evreyegöre 5 yıllık sağ kalım; evre 1-2 için %94 iken, evre 3'te %83, evre 4'te ise %73 olarak bulunmuştur.

En sık kullanılan sistem Uluslararası Prognostik Sistem'dir (IPS) (Tablo 4) [20].

Tablo 4: Hodgkin Lenfoma için Uluslararası Prognostik Sistem (IPS) [2]

< 4 g/dL serum albümini
< 10,5 g/dL hemoglobin
Erkek cinsiyet
45 yaş ve üzeri
Evre IV hastalık (Ann Arbor sınıflandırması)
Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı 15.000/mm ³ 'ten fazla
Mutlak lenfosit sayısı; 600/mm ³ 'ten az, toplam WBC sayısının %8'inden az veya her ikisi

0 prognostik faktör: %84, 1 prognostik faktör: %77, 2 prognostik faktör: %67,3
prognostik faktör: %60, 4 prognostik faktör: %51,5 veya daha fazla prognostik
faktör: %42

2.2.6 Semptom ve bulgular

Asemptomatik lenfadenopati

Açıklanamayan kilo kaybı, gece terlemesi ve ateş

Göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı

Kaşıntı

Splenomegali ve/veya hepatomegali

Kemik ağrısı

Massifmediastinal LAP'a bağlı vena cava superior sendromu

Paraneoplastik sendroma bağlı gelişebilecek SSS semptomları; serebellar dejenerasyon, nöropati, Guillain-Barre sendromu, multifokal lökoensefalopati [20].

2.2.7 Tanı

Hodgkin lenfoma için histolojik tanı her zaman gereklidir ve lenf nodunun yapısı histolojik sınıflama için önemli olduğundan, önerilen yöntem eksizyonel biyopsidir. Eğer tanısalsa, kalın iğne biyopsisi de yeterli olabilir. İİAB genellikle tanı için yetersiz olmakla birlikte, boyunda lenfadenopati (LAP) ile gelen ve baş-boyun kanserleri açısından risk taşıyan hastaya, skuamöz hücreli patolojileri dışlamak amaçlı; öncelikle İİAB yapıldıktan sonra, eksizyonel biyopsi uygulanabilir [20].

2.2.7.1 Laboratuvar:

Tam kan sayımı

LDH

Serum kreatinin

ALP

Sedimentasyon

KFT

Serum elektrolitleri

2.2.7.2 Görüntüleme:

Hodgkin lenfomada doğru evreleme için görüntüleme önemlidir ve düz grafi, BT ve PET görüntülemelerini içerir. Ayrıca görüntüleme, prognostik önemi olan kitlesel (bulky) hastalığın saptanmasını da sağlar. Bulky terimi değişkendir, fakat genel olarak >10 cm herhangi bir lenf nodu/lenf nodu grubu veya torakal 5-6.

vertebralar seviyesinden ölçülen mediastinal kitlenin torasik çapın 3' te birinden daha fazla olması olarak tanımlanır (Tablo3) [20].

2.2.8 Evreleme

FDG PET, tüm HL hastalarında başlangıç evrelemede yapılması gereken ana görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir ve Lugano sınıflaması kullanılır. NHL'lerden farklı olarak B semptomlarının (ateş (>38), açıklanamayan kilo kaybı (son 6 ayda $>10\%$), gece terlemesi) varlığının belirtilmesi önemlidir (Tablo 3). Karaciğer veya kemik iliği tutulumu evre 4 olarak kabul edilmektedir [20].

2.2.9 Tedavi

Hodgkin Lenfoma da tedavi hastalık alt tipine, evresine ve risk faktörlerine göre değişkenlik gösterir. Klinik evreleme ve risk sınıflamasına göre erken, orta ve ileri evre belirlenerek uygulanacak tedavi belirlenir (Tablo 5). NLPHL'de ise tedavi yaklaşımı tamamen farklıdır.

Tablo 5: Hodgkin Lenfoma Risk Grupları Tanımlaması [2]

Tedavi Grubu	EORTC/LYSA	GHSB
Erken Evre	KE I-II risk faktörleri olmadan (supradyafragmatik)	KE I-II risk faktörleri olmadan
Orta evre	KE I-II ile ≥ 1 risk faktörü (supradyafragmatik)	KE I, KE IIA ile ≥ 1 risk faktörü, CS IIB ilerisk faktörleri C ve/veya D, ancak A/B değil
İleri evre	KE III-IV	KE IIB ile risk faktörleri A ve/veya B KE III/IV
Risk Faktörleri	A: Büyük mediastinal kitle* B: Yaş ≥ 50 yaş C: Yüksek ESR ⁺ D: ≥ 4 lenf nodu bölgesi [^]	A: Büyük mediastinal kitle* B: Ekstranodal hastalık C: Yüksek ESR ⁺ D: ≥ 3 lenf nodu bölgesi [^]

KE: Klinik evre, + ESR B semptomlar varsa >30 , yoksa >50 , * :Mediasten/toraks oran $\geq 0,35$ (EORTC/LYSA); mediastinal kitlemaksimum göğüs kafesinin üçte birinden daha büyük genişlik (GHSB),

[^] : Lenf nodu bölgesi: 5 supradyafragmatik lenf nodlu bölgesinin ≥ 4 tutulum (EORTC/LYSA); diaframın her iki tarafındaki 11 lenf nodu bölgesinin ≥ 3 tutulum (GHSB)

EORTC/LYSA: European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ The Lymphoma Study Association

GHSB: GermanHodgkinStudyGroup, B: B semptomları

HL tedavi edilebilen bir malignitedir, fakat kullanılan kemoterapötik ajanların uzun dönem toksik etkileri vardır. Genel tedavi modaliteleri radyoterapi, indüksiyon kemoterapisi (ABVD: Doksorubisin, Bleomisin, Vinkristin, Dakarbazin; BEACOPP: Bleomisin, Etoposid, Doksorubisin, Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon), kurtarma kemoterapisi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonunu içerir [20].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK İLKELER

Çalışmamız, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve etik ilkeler konusunda Helsinki Bildirgesi okunarak ve bu çerçevede bilgilendirildiğimiz beyan edilerek planlanmıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından 871 numaralı kararı ile çalışmamızın yürütülmesine onay verilmiştir (EK-1).

3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza;Sağlık Bilimleri Üniversitesi (S.B.Ü) Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi PET/BT bölümüne Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında ¹⁸F-FDG PET/BT görüntüleme için başvuran, patolojik olarak lenfoma tanısı almış ve kemik iliği biyopsi sonucu mevcut, başka bir bilinen malignitesi olmayan, kemoterapi veya steroid tedavisi almamış ve 18 yaşından büyük olan yeni tanı lenfoma hastaları dahil edilerek retrospektif olarak değerlendirildi. ¹⁸F-FDG PET/BT’de kemik iliğindeki yanlış bulguların önüne geçmek için, kemik iliği biyopsisi ve PET/BT görüntülemesi arasında en fazla 1 ay ve biyopsi PET/BT’den önce yapılmışsa aralarında en az 10 gün süre olmasına dikkat edilerek, uygun olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kemik iliği biyopsisi yeterli materyal içeren ve patolojisi tanısal olan hastalar çalışmaya dahil edilerek, kemik iliği biyopsi sonucu şüpheli sonuçlanan veya yetersiz materyal içeren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

S.B.Ü Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesinde Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında ilk defa lenfoma tanısı alarak ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılmış ve kemik iliği biyopsisi mevcut hastalar, hasta dosyaları ve otomasyon sistemi üzerinde retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların primer tanı patolojileri ve kemik iliği biyopsi sonuçları, yaş-cinsiyet bilgileri hasta dosyalarından veya hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) elde edilerek kaydedildi. 18 yaşından küçük hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Hasta dosyalarından ve HBYS’den daha önceki tanı bilgileri ve aldıkları tedaviler

incelenerek nüks gelişmiş eski tanı lenfoma hastaları, kemoterapi veya steroid tedavisi almış veya bilinen başka bir malignitesi olan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Kemik iliği biyopsi sonucu olmayan, yetersiz veya tanısal değil şeklinde raporlanan, kemik iliği biyopsisi önce olup ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi arasında 10 günden az olan, ¹⁸F-FDG PET/BT ile kemik iliği biyopsi sonucu arasında 1 aydan daha fazla süre bulunan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Hiçbir hastaya görüntüleme sonrası hedef odaklı Kİ biyopsisi yapılmadı.

Hastalar, patoloji raporlarından elde edilen bilgiler ile HL ve NHL olarak iki gruba ayrılarak kaydedildi. NHL alt tipleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2017 sınıflamasına göre indolent, agresif ve aşırı agresif olarak alt tiplerine ayrılarak kaydedildi. Kemik iliği biyopsi sonuçları patoloji raporlarından elde edilerek pozitif veya negatif olarak kaydedildi.

¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemeleri hastanemiz görüntü arşivinden (PACS) indirilerek, PET/BT bölümümüzdeki GE Volume Viewer iş istasyonları üzerinden değerlendirildi. Kİ SUVmax-mean değerleri sol iliak posteriorundan ilgi alanı çizilerek (ROI) kaydedildi. Karaciğer SUVmax-mean değerleri (KC SUVmax-mean) karaciğer üzerinden ROI çizilerek kaydedildi. Kİ ve KC SUVmax-mean değerleri oranlanarak Kİ/KC SUVmax-mean verileri elde edildi. Kİ SUVmax-mean ve Kİ/KC SUVmax-mean değerleri ile alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrisi çizilerek ve eğri altı alan hesaplanarak (EAA) lenfoma ve lenfoma alt tiplerinde en uygulanabilir parametre saptandı ve kemik iliği biyopsisi altın standart yöntem kabul edilerek, en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip değerler kaydedildi.

Evreleri, kemik iliği patolojisinden ve ¹⁸F-FDG PET/BT'deki kemik iliği tutulumundan bağımsız olarak, Lugano Sınıflamasına göre değerlendirilerek kaydedildi. Kemik iliği tutulumu, ¹⁸F-FDG PET/BT'deki görünümüne göre fokal ve diffüz olarak sınıflandı. Fokal tutulum SUV'u, en yüksek SUV değerine sahip lezyondan ROI çizilerek kaydedildi ve kontrol PET'inde lezyonların tedaviye cevabı değerlendirilerek kaydedildi. Kemik iliği biyopsi sonucu altın standart yöntem kabul edilerek, kemik iliği patoloji sonuçlarına göre gerçek evreleri belirlendi. ¹⁸F-FDG PET/BT'de, Kİ/KC SUVmax değeri 1'den büyük olan hastalar ve fokal kemik iliği tutulumu olup, kemik iliğindeki lezyonlarında tedaviye yanıt gözlenen hastalar PET pozitif kemik iliği kabul edilerek PET/BT'e göre evrelemesi yapıldı. Gerçek evre ve

¹⁸F-FDG PET/BT'deki evreleme karşılaştırılarak, kemik iliği biyopsi sonucunun evrelemeye olan katkısı değerlendirildi.

3.4. HASTA HAZIRLIĞI VE ¹⁸F-FDG PET/BT ÇEKİM PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET/BT görüntülemesi anabilim dalımızda 2020 Temmuz öncesi için Siemens Biograph 2 PET/BT cihazı ile,2020 Temmuz sonrası GE discovery MI dijital PET/BT cihazı yapıldı. Hastalar en az 6 saatlik açlık sonrasında randevularına çağrıldı ve radyofarmasötik enjeksiyonundan hemen önce glukometre ile parmandan kan şekeri ölçüldü. Görüntüleme öncesi bütün hastalarda oral kontrast madde kullanıldı.Kanglukoz düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 0.15–0.20 mCi/kg ¹⁸F-FDG iv yoldan enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötüğün biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşmasının sağlanabilmesi için, hasta sakin ve rahat bir ortamda, hareket etmemesi söylenerek 45-60 dakika oturtuldu. Bekleme süresi sonunda hastanın mesanesi boşalttırılarak sırtüstü pozisyonda PET-BT tarayıcının yatağına yatırıldı. Önce rehber amaçlı topogram görüntüleri, ardından verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin intravevöz (iv) kontrastsız BT ve takiben PET görüntüleri alındı. Hastaların görüntüleri ortalama 7-8 yatak pozisyonunda olmak üzere yaklaşık 20-25 dk'datamamlandı.Tüm PET görüntüleri 3B modunda elde edildi ve atenüasyon ağırlıklı ordered subset expectation maximization (OSEM) algoritması (dört iterasyon, sekiz alt grup) ile rekonstrüksiyonu yapıldı. Post-rekonstrüksiyon görüntülerine düzleştirici Gaussian filtreleme (yarı genişlikte 5 mm tam genişlik) işlemi yapıldı. PET-BT çekiminin BT görüntüleri nondiyagnostik görüntüleme olup,esas olarak ¹⁸F-FDG PET imajlarının atenüasyon düzeltmesinde ve anatomik lokalizasyonunda kullanıldı.

3.5. KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ

Tüm yeni tanı lenfoma hastalarına tedavi öncesi, tek taraflı trephin iliak krest biyopsisi ve kemik iliği aspirasyonu uygulandı. Kemik iliği biyopsi materyali rutin olarak formalinle sabitlendi ve parafine gömüldü, ardından hematoksilen eozin boyası ile morfolojik olarak değerlendirildi. Pan-B, pan-T, CD30 ve CD15 boyaları spesifik bir morfolojik Kİ tutulumundan şüphelenilmesi durumunda yapıldı.

3.6. GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

¹⁸F-FDG PET/BT ile elde edilen BT, PET ve füzyon imajları GE Volume Viewer iş istasyonu üzerinde, sagittal, aksiyel ve koronal eksenlerde kesitler alınarak deneyimli bir nükleer tıp uzmanı ve deneyimli bir nükleer tıp asistanı tarafından, her hastanın lezyonları Maximum Intensity Projection (MIP) görüntüde ve kesitlerde geri plan aktivitesinden vizüel olarak belirgin şekilde ayırt edilebilen ve ¹⁸F-FDG bileşiğinin fizyolojik tutulum alanlarının dışında yer alan tüm tutulumlar pozitif olarak değerlendirildi. Lezyonların diafragma altı ve/veya üstünde olmasına göre, Lugano Sınıflaması baz alınarak evrelemesi yapıldı.

Tüm hastalarda sol iliak kemik posteriorundan ve karaciğerden ROI çizilerek Kİ ve KC SUVmax-SUVmean değerleri not edildi. Lezyon SUVmax'ı için, MIP görüntüsünde vizüel olarak en yüksek aktiviteye sahip lezyondan ilgi alan hacmi (VOI) çizilerek en yüksek SUVmax değeri elde edildi. Multifokal kemik iliği tutulumu olan hastalarda, MIP görüntüsünde vizüel olarak en yüksek aktiviteye sahip lezyondan ROI çizilerek SUVmax değerleri not edildi. Fokal kemik iliği tutulumu olan hastaların tedaviye cevapları kontrol edilerek lezyonun tedavi sonrası veya ara kontrol PET'inde kaybolması veya regrese olması ¹⁸F-FDG PET/BT için pozitif kemik iliği tutulumu lehine değerlendirildi.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton testi, McNemar uyum testi ve tanı tarama testleri (Özgüllük, duyarlılık vb.) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Specificity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

4.BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesinde Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında ilk defa lenfoma tanısı alarak ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılmış 107 hasta dahil edildi. Hastaların 32'si (%30) HL, 75 NHL tanısı almıştır. Hasta karakteristikleriyle ilgili temel bilgiler Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6: Hasta karakteristikleri

Karakteristik	Sayı (%)
Cinsiyet	Kadın 47 (44%)
	Erkek 60 (56%)
Yaş	Ortalama (Aralık) 51 (20-83)
Lenfoma Alt Tipleri	Hodgkin Lenfoma 32 (29,9%)
	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma 39 (36,4%)
	Küçük Lenfositik Lenfoma 8 (7,5%)
	Marjinal Zone Lenfoma 6 (5,6%)
	Mantle Hücreli Lenfoma 3 (2,8%)
	Foliküler Lenfoma 12 (11,2%)
	Burkitt Lenfoma 3 (2,8%)
	Anaplastik Lenfoma 1 (0,9%)
	Periferik T hücreli Lenfoma 1 (0,9%)
	Waldenström Makroglobulinemisi 1 (0,9%)
	Plazmoblastik B Hücreli Lenfoma 1 (0,9%)
Lugano Sınıflaması	Evre 1-2 30 (28%)
	Evre 3-4 77 (72%)
Biyopsi	Pozitif 38 (35,5%)
	Negatif 69 (64,5%)

107 hastanın 38'i (%38,5) Kİ biyopsisi pozitif olarak raporlandı. Sol iliak kemik posteriorundan çizilen ilgi alanı (ROI) ile belirlenen Kİ/KC SUVmax oranı 1'den büyük olan hastalar PET pozitif kemik iliği olarak kabul edilerek, 57 hasta (%53) PET pozitif kemik iliği tutulumu olarak değerlendirildi (Şekil 1). Kemik iliği biyopsisi altın standart kabul edilerek hesaplanan duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif (PPD) ve negatif prediktif değerler (NPD) sırası ile; %58, %54, %41, %70 olarak saptandı (p:0.254) (Tablo 7).

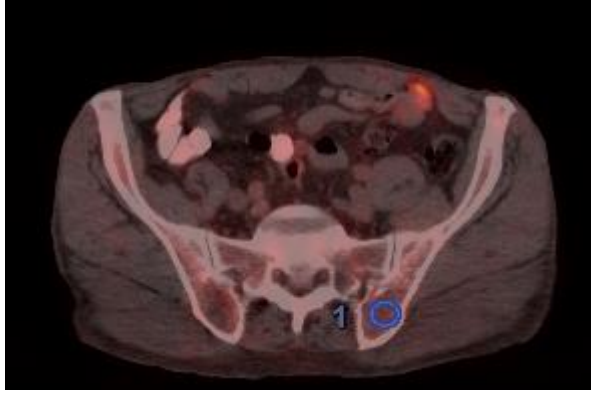
Tablo 7: Kemik iliği biyopsisi ve PET/BT Kİ değerlendirmesi arasındaki korelasyon analizi

	Bx Kİ	PET/BTKİ		Kİ/KC	Kİ	Sens.	Spes.	PPD	NPD
		Poz	Neg	SUV max	SUV max				
NHL Alt grup									
İndolent Lenfoma	poz	11	12	1,04	3,11				
	neg	2	5	,79	2,09	%48	%71	%85	%29
Agresif Lenfoma	poz	8	3	1,38	3,53				
	neg	13	16	,92	2,81	%64	%59	%37	%81
Aşırı Agresif Lenfoma	poz	0	0	.	.				
	neg	1	4	,75	1,56	%0	%80	%0	%100
Lenfomalar									
Hodgkin Lenfoma	poz	4	0	1,97	4,75				
	neg	18	10	1,14	3,20	%100	%9	%19	%100
Non-Hodgkin Lenfoma	poz	19	15	1,15	3,25				
	neg	16	25	,88	2,54	%53	%63	%55	%62

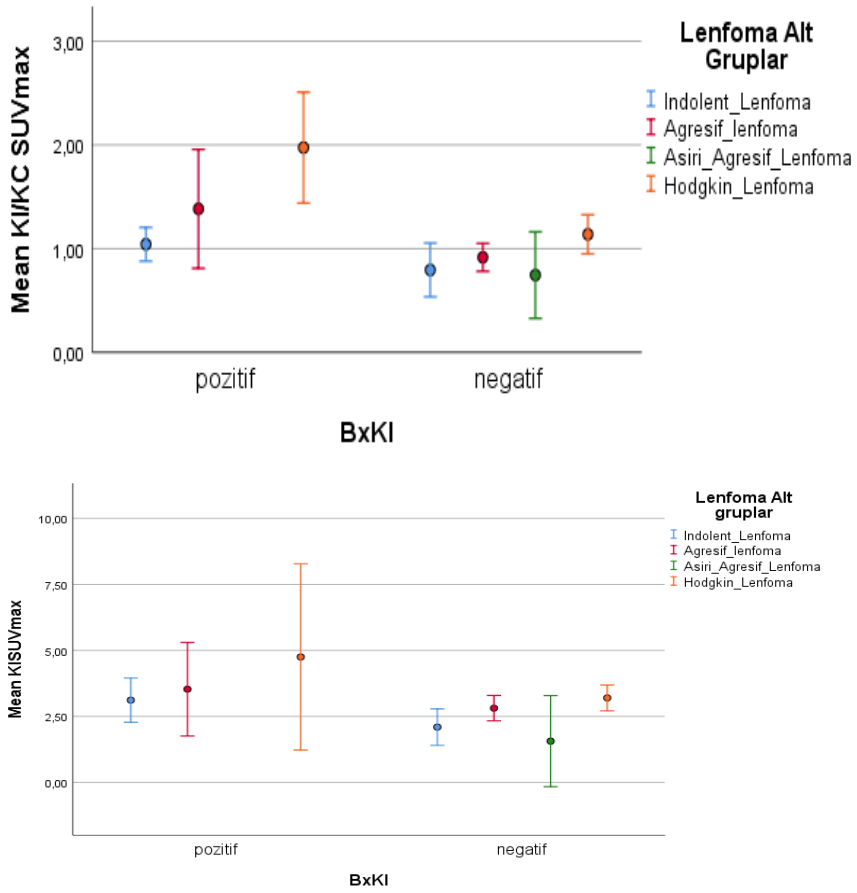
Kİ= kemik iliği, Bx= biyopsi, PET/BT=pozitron emisyon tomografi/ bilgisayarlı tomografi, KC= karaciğer, PPD= pozitif prediktif değer, NPD= negatif prediktif değer, SUVmax= standardizeduptakevalue,max= maksimum

Lenfomalar NHL ve HL olarak alt tiplerine göre ayrılarak ve Kİ biyopsisi altın standart yöntem kabul edilerek hesaplanan duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sırası ile; HL (32 hasta) için %100, %39, %19, %100 (p: 0.122), NHL (75 hasta) için %53, %63, %55, %62 (p: 0.155) olarak saptandı. Non-Hodgkin lenfomalar WHO 2017 sınıflamasına göre indolent, agresif ve aşırı agresif olarak sınıflandığında ise duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sırası ile; indolent için %48, %71, %85, %29 (p: 0.368), agresif tip için %64, %59, %37, %81 (p:0.208), aşırı agresif tip için %0, %80, %0, %100 olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Kemik iliği SUVmax, Kİ SUVmean, Kİ/KC SUVmax ve Kİ/KC SUV mean ortalama değerleri, Kİ biyopsi patolojisi pozitif (38 hasta) ve negatif (69 hasta) hastalarda sırası ile; pozitif için 3.41 ± 2.18 , 2.57 ± 1.56 g/ml, 1.24 ± 0.61 , 1.26 ± 0.61 , negatif için 2.81 ± 1.30 , 2.19 ± 0.99 g/ml, 0.98 ± 0.42 , 1.05 ± 0.45 olarak hesaplanarak, sadece Kİ SUVmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p= 0.02). Tüm hastalarda sol iliak kemik posteriorundan ROI çizilme yöntemi Şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1: Tüm hastalarda sol iliak kemik posteriorundan elde edilen SUVmax ve SUVmean değerlerinin alınma yöntemi



Şekil 2: Lenfoma alt tiplerine göre hastaların KI/KC SUVmax ve KI SUVmax değerlerinin dağılımı

Non-Hodgkin lenfoma alt tiplerine göre, KI SUVmax ve KI/KC SUVmax ortalama değerleri , KI biyopsi patolojisi pozitif ve negatif hastalarda sırası ile;

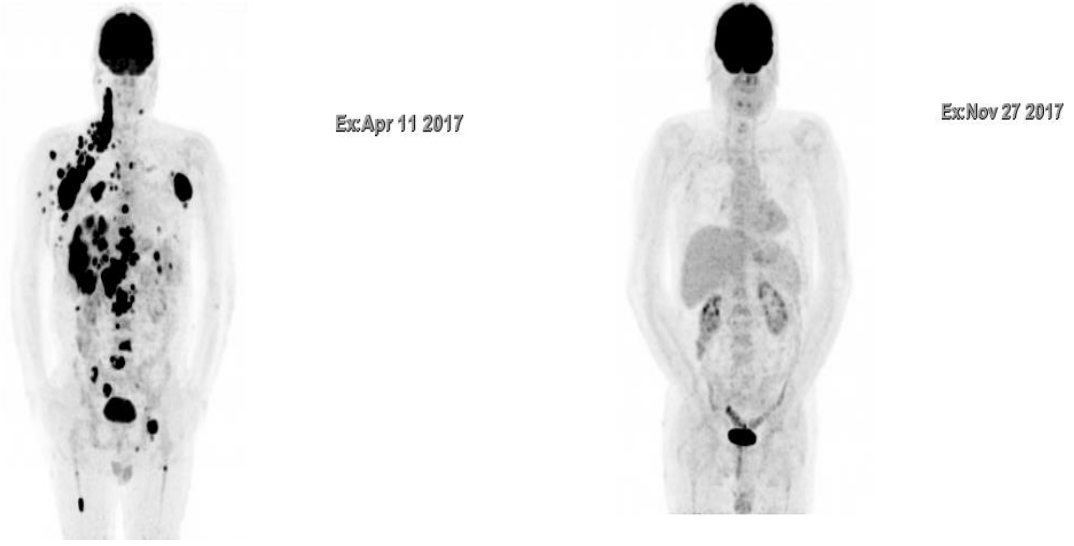
indolent NHL (13 poz,17 neg) için 3.11 ± 0.40 , 1.04 ± 0.38 , 2.09 ± 0.28 , 0.79 ± 0.11 ($p=0.18$, 0.12), agresif lenfoma için (21 poz, 19 neg) 3.53 ± 0.80 , 1.38 ± 0.26 , 2.81 ± 0.23 , 0.92 ± 0.07 ($p=0.25$, 0.02) bulunarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece agresif lenfomaların Kİ/KC SUVmax değerlerinde elde edilmiştir.HL için (4 poz, 28 neg) Kİ SUVmax ve Kİ/KC SUVmax değerleri sırası ile; pozitif için 4.75 ± 2.22 , 1.97 ± 0.34 , negatif için 3.20 ± 1.26 , 1.14 ± 0.49 bulunarak pozitif/negatif hastaların hem Kİ SUVmax hem de Kİ/KC SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.045$, 0.007). Lenfoma alt tiplerine göre Kİ SUVmax ve Kİ/KC SUVmax dağılımları Şekil 2’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Kemik iliği biyopsisi ile PET/BT’de fokal kemik iliği tutulumu görülen hastaların karşılaştırılması

		Fokal Tutulum	
		Diffüz Büyük B	
		Hodgkin Lenfoma	Hücreli Lenfoma
BxKI	pozitif	0	2
	negatif	1	3

BxKI= Kemik iliği biyopsi

FDG PET/BT’ de fokal Kİ tutulumu olan hastaların interim veya tedavi sonrası PET/BT görüntülerinde lezyonların tedaviye cevap vermesi Kİ biyopsisinden bağımsız pozitif olarak kabul edilerek, fokal kemik iliği tutulumu görülen 6 hastanın (5 agresif NHL, 1 HL) sadece 2’sinin (%33) Kİ biyopsi patolojisi pozitif olarak raporlanmış, fakat bu durumun evrelemeye olan bir katkısı gösterilememiştir (Şekil 3). 6 hastanın 5’i Kİ’nden bağımsız PET evrelemesinde evre 3-4 olarak saptanırken, sadece 1’i (agresif NHL (aNHL)-DBBHL) evre 2 olarak saptanmış ve bu hastanın Kİ biyopsi sonucu pozitif olarak raporlanmıştır (Tablo 8).



Şekil 3: Kİ biyopsisi negatif, PET/BT Kİ multifokal pozitif DBBHL hastasının MIP görüntüleri (6 ay sonra çekilen kontrol PET/BT’de Kİ’ndeki fokal tutulumların tamamen düzeldiği görülüyor).

Kemik iliği biyopsi sonuçları+PET/BT hastaların gerçek evresi kabul edilerek, PET/BT’de ise Kİ/KC SUVmax oranı 1’den büyük olan hastaların PET/BT pozitif kemik iliği olarak kabul edilerek yapılan evreleme karşılaştırmasında; 6 hastanın (%6) evreleri (5’i indolent NHL (2 foliküler lenfoma (FL), 2 küçük lenfositik (KLL), 1 marjinal zone (MZL)), 1’i agresif NHL-DBBH) PET/BT’de evre 1-2 saptanırken, gerçek evreleri 4 olarak saptanarak evrelerin düşük olarak değerlendirilmesine neden olmuştur ($p<0.01$). Kemik iliği biyopsisi+ PET/BT evrelemesine göre evre 1-2 olan 10 hasta (%9) (5 hasta HL, 4’ ü agresif NHL, 1’i aşırı agresif NHL) ise PET/BT evrelemesine göre evre 4 saptayarak, evrelerin daha yüksek değerlendirilmesine neden olmuştur. Lenfoma alt tiplerine göre yapılan evreleme karşılaştırılmasında ise; indolent lenfomalarda 30 hastanın 5’ inin (%17) gerçek evrelemesi 4 iken, PET/BT’nin kemik iliği değerlendirmesi baz alınarak evre 1-2 olarak ($p=0.02$), agresif lenfomalarda 40 hastanın sadece 1’i (%3) evre 4 iken, evre 2 olarak değerlendirilmiştir ($p<0.01$) (Tablo 9). Kemik iliği biyopsisi+ PET/BT ve Kİ/KC SUVmax değerleri 1’den büyük kabul edilerek yapılan PET/BT’nin kemik iliği evrelemesine göre evreler arasındaki uyum; genel lenfomalarda ($p<0.01$), HL’da ($p<0.01$), indolent NHL ($p=0.02$) ve agresif tip ($p<0.01$) NHL’da istatistiki olarak

anlamli bulunurken, sadece aşırı agresif lenfomada (5 hasta, p=0.16) istatistiksel olarak anlamli herhangi bir uyum bulunamamıştır.

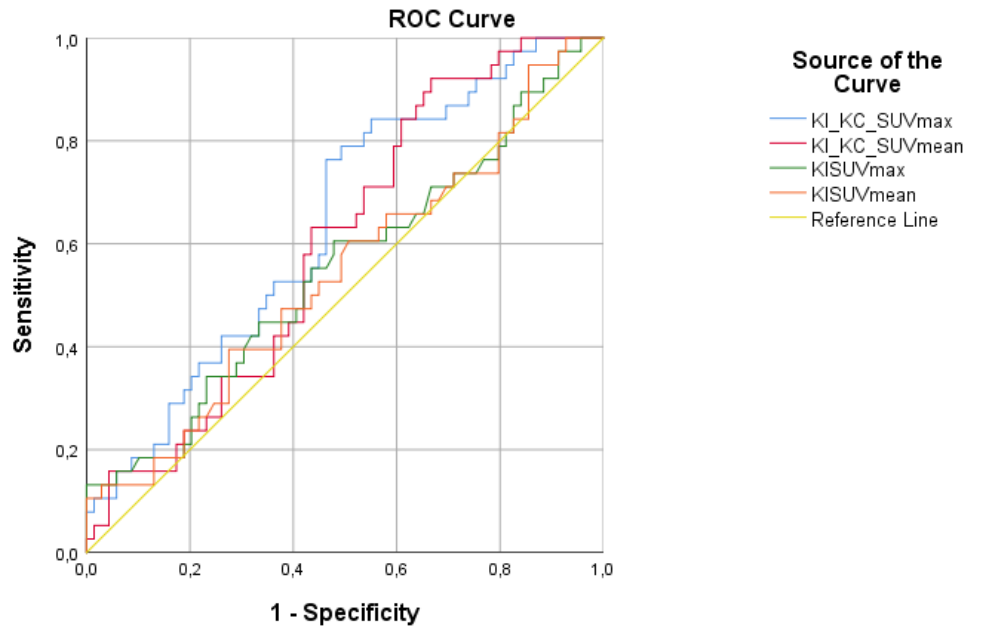
Kemik iliği değerlendirmesinden bağımsız yapılan evrelemede, kemik iliği biyopsisi pozitif 38 hastanın 13'ü (%34) evre 1-2 iken, 25'i (%66) evre 3-4, kemik iliği biyopsisi negatif 69 hastanın 30'u (%44) evre 1-2 iken, 39'u (%56) evre 3-4 olarak saptanmıştır.

Tablo 9: PET/BT+Kİ biyopsisi evrelemesinin, PET/BT'deki kemik iliği tutulumuna göre evrelenmesinin karşılaştırılması

Lenfoma Alt gruplarPET/BT Evre	BxKİ+PET/BT Evre				Total	
	1	2	3	4		
Indolent_Lenfoma	1	0	0	2	2	
	2	2	0	3	5	
	3	0	3	6	9	
	4	0	1	13	14	
Total		2	4	24	30	
Agresif Lenfoma	1	3	0	0	3	
	2	0	8	0	9	
	3	0	0	5	7	
	4	2	2	6	11	21
Total		5	10	11	14	40
Aşırı Agresif Lenfoma	1	2	0	0	2	
	3	0	1	0	1	
	4	1	0	1	2	
	Total		3	1	1	5
HodgkinLenfoma	1	1	0	0	1	
	2	0	4	0	4	
	3	0	0	5	5	
	4	1	4	12	5	22
Total		2	8	17	5	32
Total	1	6	0	0	2	8
	2	0	14	0	4	18
	3	0	0	14	8	22
	4	4	6	19	30	59
Total		10	20	33	44	107

PET/BT=Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi,BxKİ=Kemik iliği biyopsi

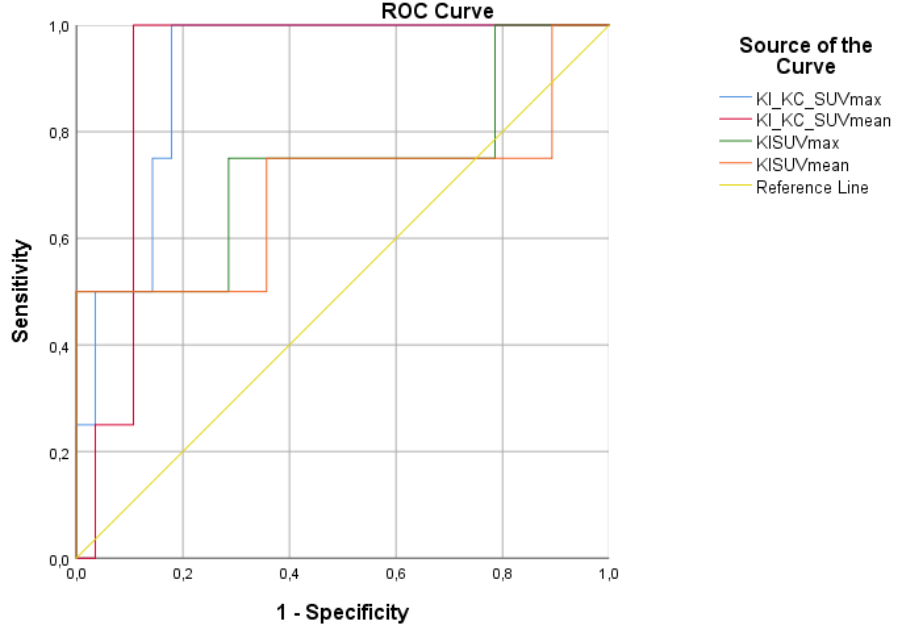
Kemik iliği biyopsisi altın standart yöntem kabul edilerek, hastaların Kİ SUVmax-mean ve Kİ/KC SUVmax-mean değerlerine göre ROC analizi yapıldığında, en uygun parametre, istatistiksel olarak kötü bir test olarak tanımlanarak, Kİ/KC SUVmax oranı (eğri altı alan (EAA) =0.638) bulunmuştur ve limit (cut-off) değeri 0.87 olarak alındığında, en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla; %74 ve %71 olarak saptanmıştır. Kİ/KC SUVmean (EAA= 0.601) parametresi kötü, Kİ SUVmax-mean (EAA=0.551, 0.542) parametrelerinin ise istatistiki olarak bir değerinin olmadığı saptanmıştır (Şekil 4).



Şekil 4: Lenfoma hastalarının hastalarının Kİ SUVmax-SUVmean ve Kİ/KC SUVmax-SUVmean değerlerinin, Kİ biyopsi sonuçlarına göre ROC analizi (Kİ/KC SUVmax cut-off değeri 0.87, en yüksek duyarlılık-özgüllük %74-71, EAA=0.638)

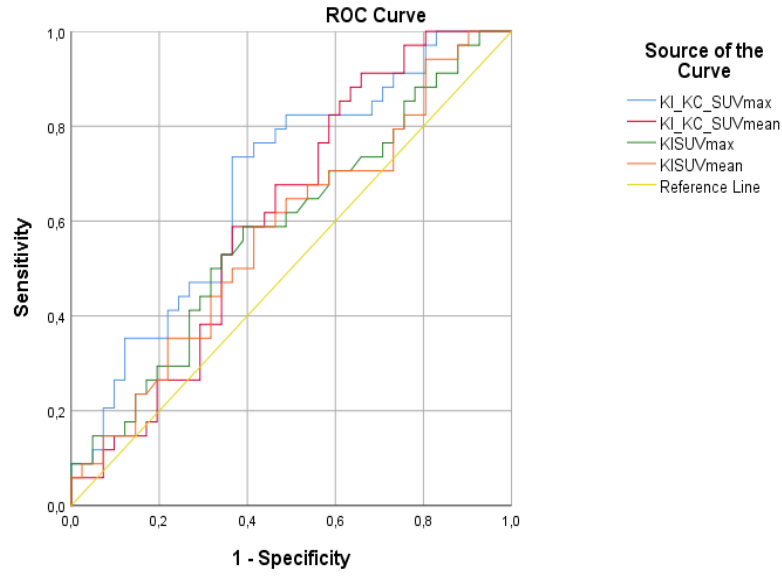
Hodgkin lenfomada (4 poz, 28 neg) ROC analizi yapıldığında en uygun parametre, istatistiksel olarak mükemmel bir test olarak tanımlanarak Kİ/KC SUVmax-mean oranı olarak saptanmış (EAA= 0.911, p:0.009) ve cut-off değeri 1.65 olarak belirlendiğinde duyarlılık ve özgüllük değerleri sırası ile; % 100 ve % 83 olarak saptanmıştır. Kİ SUVmax-SUVmean (sırasıyla EAA= 0.732, 0.688, p:0.138,

0.231) parametreleri ise, istatistiki olarak sırası ile kabul edilebilir ve kötü bir test olarak tanımlanmıştır (Şekil 5).

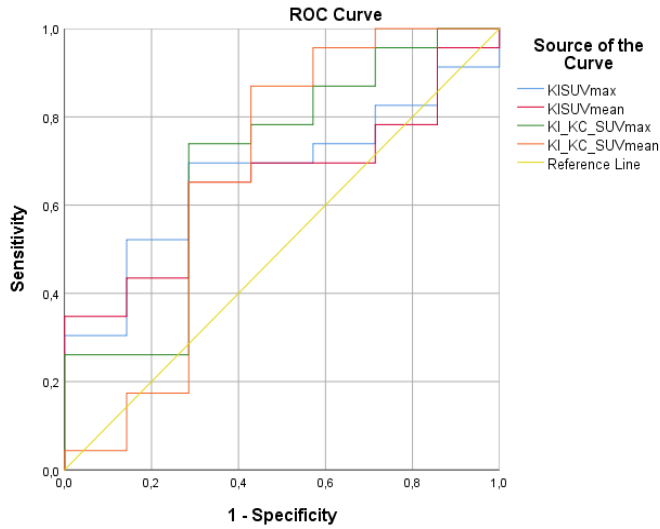


Şekil 5: Hodgkin lenfoma hastalarının KI SUVmax-SUVmean ve KI/KC SUVmax-SUVmean değerlerinin, KI biyopsi sonuçlarına göre ROC analizi (KI/KC SUVmax cut-off değeri 1.65, en yüksek duyarlılık-özgüllük % 100-83, EAA= 0.911)

Non-Hodgkin lenfomada (35 poz, 40 neg) , en uygun parametre istatistiksel olarak kötü bir test olarak tanımlanarak, KI/KC SUVmax oranı (eğri altı alan (EAA) =0.678) saptanmıştır ve limit (cut-off) değeri 0.9 olarak alındığında, en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla; %74 ve %63 olarak saptanmıştır. KI/KC SUVmean (EAA=0.616) parametresinin kötü, KI SUVmax-mean (EAA=0.587, 0.577) parametrelerinin ise istatistiki olarak bir değerinin olmadığı saptanmıştır (Şekil 6).

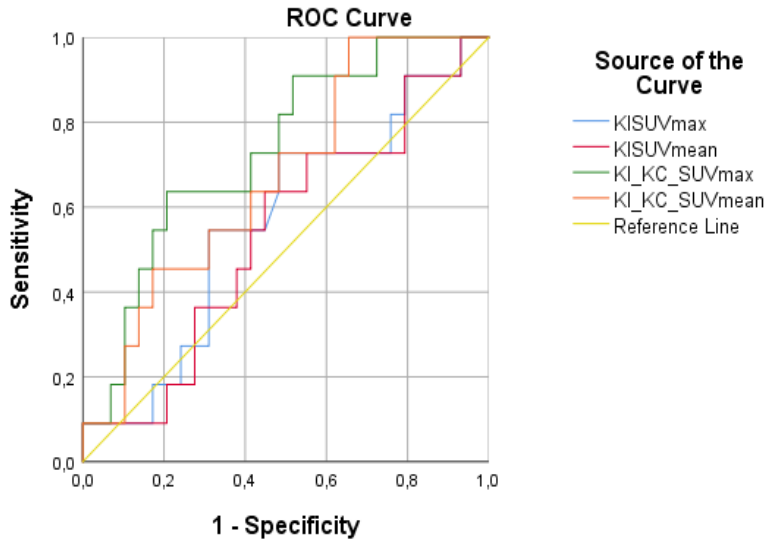


Şekil 6: Non-Hodgkin lenfoma hastalarının KI SUVmax-SUVmean ve KI/KC SUVmax-SUVmean değerlerinin, KI biyopsi sonuçlarına göre ROC analizi (KI/KC SUVmax cut-off değeri 0.9- en yüksek duyarlılık- özgüllük% 74- 63, EAA= 0.678)



Şekil 7: İndolent NHL hastalarının KI SUVmax-SUVmean ve KI/KC SUVmax-SUVmean değerlerinin, KI biyopsi sonuçlarına göre ROC analizi (cut-off değeri 0.87- en yüksek duyarlılık-özgüllük % 74- 71, KI/KC SUVmax EAA= 0.696)

İndolent NHL'da (13 poz, 17 neg) , en uygun parametre istatistiksel olarak kabul edilebilir/kötü bir test olarak tanımlanarak, Kİ/KC SUVmax oranı (eğri altı alan (EAA) =0.696) olarak saptanmıştır ve limit (cutoff) değeri 0.87 olarak alındığında, en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla; %74 ve % 71 olarak saptanmıştır. Kİ/KC SUVmean (EAA= 0.671) ve Kİ SUVmax-mean (EAA= 0.671, 0.652) parametreleri ise Kİ/KC SUVmax değerine benzer şekilde istatistiksel olarak kötü bir test olarak tanımlanmıştır (Şekil 7). Ancak sadece FL hastalarını (12 hasta-9 poz, 3 neg) içerecek yapılan ROC analizinde Kİ/KC SUVmax değeri istatistiki olarak kabul edilebilir bir test olarak tanımlanırken (EAA=0.741, p:0.229), Kİ SUVmean, Kİ/KC SUVmean ve Kİ SUVmax değerleri istatistiki olarak kabul edilebilir/kötü bir test olarak tanımlanmıştır (EAA değerleri sırasıyla 0.704, 0.704, 0.677) ve Kİ/KC SUVmax değeri 1.22 değerinde duyarlılık %44, özgüllük %100 olarak hesaplanmıştır. FL hastalarının Kİ SUVmax-SUVmean (p:0.39, 0.38), Kİ/KC SUVmax-SUVmean (p:0.33, 0.38) değerlerinde ise istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.



Şekil 8: Agresif NHL hastalarının Kİ SUVmax-SUVmean ve Kİ/KC SUVmax-SUVmean değerlerinin, Kİ biyopsi sonuçlarına göre ROC analizi (Kİ/KC SUVmax cut-off değeri 0.82, en yüksek duyarlılık-özgüllük %91-48, EAA=0.734)

Agresif NHL'da (11 poz, 29 neg) , en uygun parametre istatistiksel olarak kabul edilebilir bir test olarak tanımlanarak, Kİ/KC SUVmax oranı (eğri altı alan (EAA) =0.734, p: 0.024) olarak saptanmıştır ve cutoff değeri 0.82 olarak alındığında, en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla; %91 ve % 48 olarak saptanmıştır. Kİ/KC SUVmean (EAA= 0.671, p: 0.099) parametresinin kötü, Kİ SUVmax-SUVmean (sırasıyla EAA=0.566, 0.539, p:0.525, 0.705) parametrelerinin ise istatistiki olarak bir değerinin olmadığı saptanmıştır (Şekil 8). Kİ/KC SUVmax oranı 1.38 alındığında ise özgüllük %90 olarak saptanmıştır.

Tablo 10: Lenfoma alt tiplerine göre lezyon SUVmax değerleri

Lenfoma Alt Gruplar	Ortalama	N	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
IndolentLenfoma	7,0660	30	5,82	1,06	26,77
AgresifLenfoma	25,2785	40	20,39	3,47	126,60
Aşırı AgresifLenfoma	15,1740	5	8,98	5,61	24,47
HodgkinLenfoma	22,0003	32	25,35	5,18	147,00
Total	18,7196	107	20,29	1,06	147,00

Lezyon SUVmax'ları indolent NHL (30 hasta) için 7.07 ± 5.80 , agresif NHL (40 hasta) için 25.27 ± 20.39 , aşırı agresif NHL için (5 hasta) 15.17 ± 8.98 , HL için (32 hasta) 22 ± 25.34 olarak saptanmıştır (Tablo 10). Lezyon SUVmax'ları arasında; indolent NHL ile agresif NHL arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($p < 0.01$), aşırı agresif NHL arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0.52$). Yine agresif NHL ile aşırı agresif NHL lezyon SUVmax'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0.24$).

5.TARTIŞMA

Kemik iliği biyopsisi ve ¹⁸F-FDG PET/CT, lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumu değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdir ve güncel yaklaşım olarak kemik iliği biyopsisi, lenfoma hastalarında başlangıç evrelemede altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Brunning ve arkadaşlarının NHL, HL ve non-hematolojik malignitelerdeki kemik iliği tutulumunu değerlendirmek amaçlı, tek taraflı ve bilateral trephine kemik iliği biyopsisini karşılaştırdığı 282 hastayı içeren çalışmasında, tek taraflı kemik iliği biyopsisi ile kemik iliği tutulumu olan %13 hastanın atlanabildiğini göstererek, kemik iliğinde tümör araştırılması durumunda, rutin olarak bilateral kemik iliği biyopsisinin yapılmasını önermiştir [22]. Menon ve Buchanon'un bilateral ve tek taraflı kemik iliği biyopsisini karşılaştırdığı, HL ve NHL hastalarını içeren başka bir çalışmada HL veya NHL'larda kemik iliği tutulumunu değerlendirmede, eğer klinik kararı değiştirecekse bilateral kemik iliği biyopsisinin yapılmasını önermiştir [23]. Tek taraflı kemik iliği biyopsisinin kemik iliği tutulumu göstermede yeterli olmadığı, invaziv ve ağrılı bir işlem olan ve kanama, enfeksiyon gibi çeşitli komplikasyonları olan kemik iliği biyopsisine, alternatif veya onu tamamlayıcı olarak lenfomatöz kemik iliği infiltrasyonunu gösterecek başka tanısal yöntemler değerlendirilmelidir [9].

¹⁸F-FDG PET/BT'nin lenfoma evrelemede kullanılmaya başlamasıyla, PET/BT'nin lenfomalarda kemik iliği tutulumundaki rolünü gösteren birçok çalışma mevcuttur [24-29]. HL' da kemik iliği tutulumu nadir görülse de yapılan çalışmalarla HL'da kemik iliği tutulumunun PET/BT ile saptanabileceği gösterilmiştir [24,27,30,31]. Çetin ve arkadaşlarının, kemik iliği biyopsisini altın standart tanı yöntemi olarak kabul ederek yaptıkları HL ve agresif NHL (aNHL) hastalarını içeren çalışmalarında, FDG PET/BT'nin HL'lardaki duyarlılık ve özgüllük değerlerini sırasıyla; %71.4 ve %87 olarak saptamışlardır [29]. Pelosi ve arkadaşlarının yaptıkları 337 HL ve aNHL hastalarını içeren başka bir çalışmada, PET ve Kİ biyopsisi sonuçlarını altın standart yöntem kabul ederek, genel lenfomalar için PET ve Kİ biyopsisinin duyarlılıklarını benzer bularak (sırasıyla %69, %60) PET'in kemik iliği biyopsisinin tanısal doğruluğunu arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Adams ve arkadaşlarının yeni tanı lenfoma hastalarında kemik iliği tutulumunda FDG PET/BT'nin rolünü inceledikleri meta-analiz çalışmasında, altın

standart yöntem olarak FDG PET/BT ve kemik iliği biyopsisini kabul ederek, FDG PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerlerini sırasıyla; %87.5-100 ve %86.7-100 aralıklarında bulmuşlardır [24]. Cheng'in, FDG PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermede tanısal değerinin iliak kemik biyopsisi ile değerlendirilmemesi gerektiği konulu yayımladığı yazısında, karaciğerden yüksek diffüz kemik iliği tutulumunun bile inflamatuvar değişiklikler veya reaktif myeloid hiperplazi lehine değerlendirilmesi, kemik iliği tutulumu lehine değerlendirilmemesi gerektiğini, bu nedenle PET'in PPV değerinin düştüğünü söyleyen, HL'larda Kİ tutulum sıklığının %20-30 olsa da PPV değerinin %29-30 olduğunu ve FDG PET'in lenfomatöz kemik iliği tutulumu göstermede tanısal değeri olmadığını öneren çalışmalara karşılık, kendi yaptığı çalışmasında diğer çalışmalarla benzer şekilde %90'ın üzerinde PPV değeri saptamış ve FDG PET/BT'nin kemik iliği tutulumunu göstermede tanısal değerinin iliak kemik biyopsisi ile değerlendirilmemesi gerektiği sonucuna ulaşmıştır [32]. Biz de çalışmamızda var olan çalışmalara benzer şekilde, HL'larda Kİ biyopsisi negatif ve pozitif hastalar arasında Kİ/KC SUVmax değerleri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı saptadık ve HL'larda Kİ tutulumunun FDG PET/BT ile değerlendirilmesinde kullanılabilecek mükemmel bir test sonucuna ulaştık. Diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda multifokal FDG tutulumunun gözlemlendiği HL hasta sayısı sadece 1 (%3) olduğu için Kİ biyopsisini altın standart yöntem olarak kabul ettik ve görsel değerlendirmeden ziyade olası kemik iliği hiperplazisi veya enflamatuvar proseslere bağlı da görülebilecek diffüz tutulumların önüne geçmek için pozitif-negatif hastaların SUV değerlerini kıyaslayarak hesapladığımız Kİ/KC SUVmax oranını 1.65 değerinden büyük kabul ettiğimizde, elde ettiğimiz maksimum duyarlılık-özgüllük değerleri sırasıyla %100-83 olarak saptanmıştır. Böylelikle tüm yapılan bu çalışmalarla FDG PET/BT HL'larda 'eğer PET/BT yapılmışsa ve PET kemik iliği tutulumu pozitif olarak rapor edilmişse, HL'larda kemik iliği biyopsisine gerek olmadığı, negatifse ve klinikle açıklanamayan anemi dışında nötropeni veya trombositopenisi varsa Kİ biyopsisi yapılması gerekir' şeklinde güncel National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzlarında yerini almıştır [1,2]. Bizim çalışmamız 18 yaşından büyük lenfoma hastalarını içermektedir. Purz ve arkadaşlarının 18 yaşından küçük lenfoma hastalarını içeren

çalışmasında, kemik iliği değerlendirmesinin bu yaş grubunda da etkili olduğunu göstermişlerdir [33].

Hodgkin lenfomalarında olduğu gibi NHL' de de PET' e göre fokal Kİ tutulumu olan hastaların kemik iliği tutulumlarının yalnızca iliak krest biyopsisi ile değerlendirmesi yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Khan ve arkadaşlarının 139 DBBHL hastalarını içeren çalışmasında, fokal tutulum görülen 28 hastanın 21' inin kemik iliği biyopsisi ile atlanabildiğini göstermişlerdir. Diffüz/fokal diffüz tutulum görülen 5 hastanın ise Kİ biyopsi sonuçları pozitif olarak raporlanarak DBBHL'larda PET' in ve Kİ biyopsisinin duyarlılık ve özgüllük oranlarını ise sırasıyla PET için %94-100, kemik iliği biyopsisi için %40-100 olarak saptayarak deneyimli PET merkezlerinde rutin kemik iliği biyopsisinin, DBBHL' lı tüm hastalar için gerekli olmayabileceği sonucuna ulaşmışlardır [34]. Ayrıca bu çalışmalarında yaptıkları 44 evre 4 hastaları içeren sağkalım analizlerinde; PET'e göre Kİ pozitif ve negatif olan hastaların hastalısız sağkalım (PFS) ve tüm sağkalımlarını (OS) benzer bulurken, Kİ biyopsisi pozitif olan evre 4 hastaların PFS ve OS' sini negatif olan hastalardan istatistiksel olarak daha düşük saptamışlardır [34]. Avigdor' un yayımladığı PET/BT evreleme konulu yazısında, yapılan klinik çalışmalarla Kİ biyopsisinin sonuçları ve sağkalıma olan etkisi göz önüne alındığında, Kİ biyopsisinin DBBH'li hastalarda evreleme prosedürlerinden henüz tamamen çıkarılamayacağı sonucuna ulaşmıştır [35]. Bizim çalışmamızda da fokal kemik iliği tutulumu görülen hastaların sadece 2' i Kİ biyopsisi pozitif olarak raporlanarak 4 hastanın sadece Kİ biyopsisi ile atlanabildiği gösterse de bunun evrelemeye olan bir katkısı gösterememiştir. Fokal kemik iliği tutulumu görülen 6 hastanın 6' ı da kemik iliğinden bağımsız PET evrelemesinde evre 3-4 olarak rapor edilmiştir. Chen-Liang ve arkadaşlarının yaptığı HG-NHL hastalarını içeren başka bir çalışmada PET ve Kİ biyopsisinin duyarlılık ve NPV değerlerini sırasıyla; PET için %52.7-81.7, Kİ biyopsisi için %77.6-90.2 olarak saptayarak Kİ' nin öncelikle PET/BT ile değerlendirilmesi gerektiğini; eğer fokal veya düşük sınırdaki SUVmax değerleri varsa veya negatif vakalarda Kİ biyopsisi yapılması gerektiğini önermişlerdir [27]. Fakat bu çalışmalarını, Kİ SUVmax eşik değeri olarak 4' ü kabul ederek düzenlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise kemik iliği biyopsisi pozitif ve negatif HG-NHL hastalarının SUVmax verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptanmamışken ($p:0.25$), Kİ/KC SUV_{max} değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p:0.02$) ve bu bulgularımız PET/BT’de diğer çalışmalara göre hesapladıkları düşük duyarlılık oranını açıklar niteliktedir. Bizim çalışmamıza göre HG-NHL’ larda Kİ SUV_{max} değeri istatistiki olarak değeri olmayan bir test olarak tanımlanırken ($EAA=0.566$), Kİ/KC SUV_{max} değeri kabul edilebilir bir test ($EAA=0.734$) olarak tanımlanmıştır. Buna rağmen bizim çalışmamızda da, Kİ biyopsisi negatif olan hastaların Kİ SUV_{max} değeri maksimum 3.04 olarak hesaplanarak diffüz/fokal tutulumlarda 4 eşik değerinin oldukça spesifik bir değer olduğunu destekler niteliktedir. Xiao-Xue ve arkadaşlarının bizim çalışmamıza benzer şekilde Kİ biyopsisini altın standart yöntem kabul ederek yaptıkları çalışmalarında aNHL’larda duyarlılık-özgüllük değerlerini sırasıyla %80-90 olarak saptamışlar ve PET/BT’nin belli lenfoma alt tiplerinde kemik iliği tutulumunu saptamada önemli olduğu sonucuna ulaşmışlardır [17]. Kim ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise aNHL’lardaki duyarlılık-özgüllük değerlerini sırasıyla %61-96 bularak, PET/BT’nin düşük duyarlılık nedeniyle lenfomalarda kemik iliği biyopsisinin yerini alamayacağını, fakat özellikle aNHL’larda yüksek özgüllük değerleri nedeniyle hedef odaklı biyopsiler için kullanılabilir bir araç olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca, eğer PET/BT’de iliak kemikte artmış tutulum gözleniyorsa, iki taraflı Kİ biyopsisinin tek taraflı Kİ biyopsisinin yerini alması gerektiğini savunmuşlardır [9]. Hao ve arkadaşlarının 299 hastayı içeren çalışmalarında PET/BT’deki Kİ tutulumlarını izole, multifokal, diffüz ve negatif olarak sınıflandırarak ve Kİ biyopsisini altın standart yöntem kabul ederek genel lenfomalarda PET/BT’nin duyarlılık ve özgüllük değerlerini sırasıyla fokal için %48-70, diffüz tutulumlar için %56-83 olarak saptamışlardır. Diğer çalışmalardan farklı olarak 34 fokal tutulumu olan hastanın 30’una hedef odaklı biyopsi yapmışlar ve 30 hastanın 3’ü (%10) Kİ biyopsi sonucuna göre yanlış pozitif olarak raporlanırken, 25 hastanın (%83.3) iliak kemik biyopsi sonucu negatif olarak raporlanmıştır. Bu çalışmalarından yola çıkarak rutin iliak krest biyopsisi ve PET/BT’nin yeni tanı lenfoma hastalarında Kİ değerlendirmesinde yetersiz olduğu, PET’in Kİ biyopsisinden daha önce yapılması gerektiği ve fokal lezyonlarda hedef odaklı biyopsi ile olası yanlış pozitif PET ve yanlış negatif iliak kemik biyopsisine karşılık tamamlayıcı olabileceği, diffüz ve negatif lezyonlarda iliak krest

biyopsisinden güvenli olarak vazgeçilemeyeceği sonucuna ulaşmışlardır [36]. Bize göre bu çalışmadaki eksiklik lenfomaları alt tiplerine göre ayırt etmeden bir bütün olarak sınıflandırmaları ve genel sonuca göre yorum yapmalarıdır, çünkü yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamız da göstermiştir ki farklı lenfoma alt tiplerinde farklı duyarlılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu farklılıkların ortaya konulmasıyla, Kİ biyopsisinin PET' in negatif olduğu aNHL ve HL' larda seçili hastalarda uygulanması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır ve güncel kılavuzlarda da yerini almıştır [1-3]. Biz de yine bu çalışmaya benzer şekilde fokal tutulumlarda iliak krest biyopsisinin Kİ tutulumunu değerlendirmede düşük duyarlılığa (%33) sahip olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızda fokal tutulumların pozitif olarak değerlendirilmesi, tedavi sonrası gerilemesi veya kaybolması olarak kabul edildiğinden, bu çalışmadan farklı olarak bizim görüşümüze göre; eğer şüphe yoksa PET' te var olan fokal tutulumların hedef odaklı biyopsiye ve iliak krest biyopsisine gerek kalmadan pozitif olarak değerlendirilmesi gerektiğidir. Bu çalışma da aslında %90 PPV ile bizim görüşümüzü destekler niteliktedir. Mulindwa ve arkadaşlarının yaptıkları 930 aNHL hastasını içeren çalışmalarında, görsel olarak Kİ' nin KC' den yüksek olduğu diffüz tutulumları negatif kabul ederek, diffüz ve KC' den yüksek-fokal tutulum varsa veya sadece fokal tutulumları pozitif kabul ederek ve Kİ biyopsisi ve PET/BT' i altın standart yöntem kabul ederek hesapladıkları Kİ biyopsisi ve FDG PET/BT' nin duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla, Kİ biyopsisi için %38-100, PET/BT için %84-100 olarak saptayarak, aNHL' larda rutin Kİ biyopsisinin PET/BT' e göre evreleme için önemli bir bilgi sağlamadığı, bu nedenle kaçınılması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır [37]. PET/BT değerlendirmelerinde uyguladıkları pozitiflik kriterlerine göre fokal tutulumlarda rutin iliak kemik biyopsisinin bir fayda sağlamayacağı bu çalışmayla bir kez daha gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da Kİ/KC SUVmax oranı 1' den büyük kabul edildiğinde agresif lenfomalarda 40 hastanın sadece 1' i (%3) evre 4 iken, evre 2 olarak değerlendirilmiştir ve evreler arasındaki uyum istatistiki olarak anlamlı bulunarak bu çalışmada elde edilen sonucu destekler niteliktedir. Ancak bu çalışmadaki pozitiflik kriterlerini bizim çalışmamıza uyguladığımızda ise, 40 aNHL hastasının sadece 5' inde FDG PET/BT' de fokal tutulum görüldüğünden FDG PET/BT' nin duyarlılığı %13 olarak hesaplanacaktır ve bu çalışmaya göre oldukça farklı sonuçlar elde

edilecektir ve bizim çalışmamız göstermiştir ki diffüz Kİ tutulumlarında Kİ/KC SUVmax değeri 1.38 olarak alındığında duyarlılık %90 olarak hesaplanmaktadır. Bu çalışmada PET/BT'de Kİ'nde diffüz, homojen ve KC'den orta dereceli veya belirgin yüksek SUV değerlerinde Kİ tutulumu direkt olarak negatif kabul edildiğinde Kİ biyopsisi ile bu kadar yüksek uyum oranı saptamaları bizim çalışmamızla çelişir niteliktedir. Ancak bu çalışmayla farklı sonuca ulaşmamızın nedeni hasta sayıları arasındaki belirgin farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Teagle ve arkadaşlarının bizim çalışmamıza benzer şekilde Kİ biyopsisini altın standart kabul ederek yaptıkları çalışmalarında, 12 FL hastası için FDG PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla %0 ve % 72.7 bularak, FDG PET/BT ile FL'lerde Kİ tutulumunu saptamada doğru sonuçlara ulaşamayacağı sonucuna ulaşmışlardır [38]. Bizim çalışmamızda da bu sonucu destekleyen bulgulara ulaşılmıştır. İndolent NHL' larda Kİ/KC SUVmax parametresinin kötü bir test olarak tanımlanması, bu lenfoma alt tipi için Kİ' nin PET' le değerlendirilmesi için uygun olmayacağını göstermiştir, ancak indolent lenfomaların sınıflamasında FDG duyarlı olmayan NHL'ler de yer aldığından, FDG duyarlı indolent NHL alt tipi olan FL hastaları ayrı olarak değerlendirildiğinde Kİ/KC SUVmax değeri kabul edilebilir bir test olarak tanımlansa da istatistiki olarak bir önemi saptanmamıştır. FL' lerde de indolent NHL'lerde olduğu gibi Kİ biyopsisi pozitif ve negatif hastalar arasında Kİ SUVmax-SUVmean, Kİ/KC SUVmax-SUVmean değerlerinde istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak indolent lenfomalar FDG PET/BT'de düşük FDG tutulumu gösterse de, Kİ/KC SUVmax değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamasının nedeni özellikle FL'lerde yeteri sayıda hasta verisi içermemesinden kaynaklanabilir, bu nedenle daha fazla indolent NHL hasta sayısı içeren çalışmalarla daha doğru sonuçlar ortaya çıkartılabilir.

6. SONUÇLAR

Elde edilen bu bulgular göstermektedir ki sadece Kİ/KC SUV_{max} değeri 1'den büyük kabul edildiğinde genel lenfomalarda ve lenfoma alt tiplerine göre değerlendirildiğinde günlük pratikte uygulanabilecek yeterli duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşamamaktadır.

Çalışmamızda diffüz tutulumlarda da Kİ tutulumunun ¹⁸F-FDG PET/BT ile değerlendirebileceği gösterilmiştir. Genel lenfomalarda ve lenfoma alt tiplerinde PET/BT' de diffüz bir tutulum varsa metastatik Kİ yayılımını göstermek için kullanılabilir en değerli parametre Kİ/KC SUV_{max} oranıdır. Çalışmamızın bulgularında sadece Kİ SUV_{max} oranını kullanılmasının bir fayda sağlamayacağı gösterilmiştir. Kİ/KC SUV_{max} oranı istatistiksel olarak anlamlı, HL' larda mükemmel, aNHL' da kabul edilebilir bir test olarak tanımlanırken, indolent NHL' da istatistiksel olarak bir değeri olmayan, kötü bir test olarak tanımlanmıştır. FDG duyarlı indolent lenfoma alt tipi olan FL ayrı olarak değerlendirildiğinde ise Kİ/KC SUV_{max} oranı kabul edilebilir, fakat istatistiksel olarak önemi olmayan bir test olarak tanımlanmıştır.

Kİ/KC SUV_{max} değerine göre lenfoma alt tiplerine göre bir cutoff değeri belirlendiğinde, bu değer HL' lar için 1.65, aNHL' lar için 0.82' dir. Ancak bu değer, aNHL' larda yüksek duyarlılığa rağmen, düşük özgüllük göstermektedir. Bu nedenle bu değer altındaki aNHL vakaları evreyi ve tedavi yönetimini değiştirmeyecekse Kİ biyopsisine gerek kalmadan direkt olarak negatif kabul edilebilir. aNHL' larda Kİ/KC SUV_{max} oranı 1.38 alındığında ise özgüllük %90 olarak saptanmıştır. Yine bu değer üzerindeki vakalar evre ve tedavi yönetiminde değişikliğe gidilmeyecekse Kİ biyopsisine gerek kalmadan direkt olarak pozitif olarak kabul edilebilir.

Fokal kemik iliği tutulumu olan hastalarda rutin iliak krest biyopsisi düşük duyarlılık göstermektedir ve lenfomaların Kİ değerlendirilmesinde rutin iliak krest Kİ biyopsisi bir katkı sağlamamaktadır. Fokal kemik iliği tutulumlarında hastanın direkt kemik iliği pozitif olarak kabul edilmesi veya şüphe durumunda hedef odaklı biyopsi yapılması daha uygundur.

Genel lenfomalarda ve lenfoma alt tiplerinde, Kİ/KC SUV_{max} oranı 1'den büyük olan hastalar PET/BT pozitif Kİ tutulumu olarak değerlendirildiğinde, gerçek evreleme ve PET/BT evrelemesi arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Bu nedenle güncel pratikte tüm lenfoma alt tiplerinde, evre ve buna bağlı tedavi değişikliğine gidileceği durumlarda KI biyopsisi yapılması daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] R. T. Hoppe, R. H. Advani, R. F. Ambinder, P. Armand, C. M. Bello, C. M. Benitez, et al., «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hodgkin Lymphoma, Version 1.2022,» 2022. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1439>. [Cited: 10 Ocak 2022].
- [2] D. A. Eichenauer, B. M. P. Aleman, M. André, M. Federico, M. Hutchings, T. Illidge, et al., «Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,» *Ann Oncol.*, 2018; volume 29.
- [3] A. D. Zelenetz, L. I. Gordon, J. S. Abramson, R. H. Advani, N. L. Barlett, L. E. Budde, et al., «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas, Version 5.2021,» 2021. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>. [Cited: 10 Ocak 2022].
- [4] E. Brusamolino, A. Bacigalupo, G. Barosi, G. Biti, P. G. Gobbi, A. Levis ve e. al., «Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up,» *Haematologica*, 2009; 94(4):550-65.
- [5] S. J. Howell, M. Grey, J. Chang, G. R. Morgenstern, R. A. Cowan, D. P. Deakin, et al., «The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer centre,» *Br J Haematol.*, 2002; 119(2):408-11.
- [6] M. C. Romera, A. S. Llobera, S. M. Vilchez, F. C. Esteller, A. S. Maestro and C. M. Cenzano, «Bone Marrow Evaluation in Initial Staging of Lymphoma; 18F-FDG PET/CT Versus Bone Marrow Biopsy,» *Clinical Nuclear Medicine*, 2014; 39(1):e46-52.
- [7] N. Gronich, J. Radnay, H. Shapiro, Y. Manor, M. Lahav and M. Lishner, «Clinical outcome of low-grade NHL patients with bone marrow involvement,» *Eur J Clin Invest*, 2007; 37(4):305-9.
- [8] M. Sasaki, Y. Kuwabara, H. Koga, M. Nakagawa, T. Chen, K. Kaneko, et al., «Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma,» *Ann Nucl Med*, 2002; 16(5):337-45.
- [9] H. Y. Kim , J. S. Kim, D. R. Choi, H. S. Kim , J. H. Kwon and G.-D. Jang, «The Clinical Utility of FDG PET-CT in Evaluation of Bone Marrow Involvement by Lymphoma,» *Cancer Res Treat.*, 2014; 47(3):458-64.

- [10] G. M. Romsee, E. Hindie, B. Pauline, D. Didier, B. Myriam, B. Josette, et al., «(18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging,» *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 119(2):408-11.
- [11] F. Moog, M. Bangerter, J. Kotzerke, A. Guhlmann, N. Frickhofen and S. N. Reske, «18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow,» *J Clin Oncol*, 1998; 16(2):603-9.
- [12] A. A. Muslimani, H. L. Farag, S. Francis, T. P. Spiro, A. A. Chaudhry, V. C. Chan, et al., «The utility of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of bone marrow involvement by non-Hodgkin lymphoma,» *Am J Clin Oncol.*, 2008; 31(5):409-12.
- [13] N. G. Schaefer, K. Strobel, C. Taverna and T. F. Hany, «Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT,» *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, 2007; 34(1):60-7.
- [14] J. Hong, Y. Lee, Y. Park, S. G. Kim, K. H. Hwang, S. H. Park, et al., «Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma,» *Ann Hematol.*, 2012; 91(5):687-95.
- [15] D. Fuster, S. Chiang, C. Andreadis, L. Guan, H. Zhuang, S. Schuster, et al., «Can [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging complement biopsy results from the iliac crest for the detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma?,» *Nucl Med Commun.*, 2006; 7(1):11-5.
- [16] H. J. Adams, R. A. Nievelstein and T. C. Kwee, «Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma,» *Blood Rev.*, 2015; 29(6):417-25.
- [17] W. Xiao-Xue, H. Xinyue and Z. Lijun, «Whole body FDG-PET/CT for the assessment of bone marrow infiltration in patients with newly diagnosed lymphoma,» *Med Clin (Barc).*, 2019; 24;154(2):61-65.
- [18] S. Vinjamaram ve D. A. E. Garcia, «Drugs and Diseases-Hematology-Non-Hodgkin Lymphoma (NHL),» 03 08 2021. [Çevrimiçi]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/203399-overview>. [Cited: 10 Ocak 2022].
- [19] A. S. Freedman, J. W. Friedberg and C. Jon, «Classification of the hematopoietic neoplasms,» *UpToDate*, 2020.
- [20] B. W. Lash and Z. Wolfe, «Drugs and Diseases-Hematology-Hodgkin Lymphoma,» 09 11 2021. [Çevrimiçi]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/201886-overview>. [Cited: 10 Ocak 2022].
- [21] Türk Hematoloji Derneği, «Hodgkin Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu,» Ekim 2020.

[Çevrimiçi].

Available:

https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/hodgkin_lenfoma_tedavi_rehberi.pdf.

[Cited: 10 Ocak 2022].

- [22] R. Brunning, C. Bloomfield, R. W. McKenna and L. A. Peterson, «Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases,» *Ann Intern Med.*, 1975; 82(3):365-6.
- [23] B. J. Menon NC, «Bilateral trephine bone marrow biopsies in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma,» *Pathology*, 1979; 11(1):53-57.
- [24] H. J. A. Adams, T. C. Kwee, R. Fijnheer, J. M. H. d. Klerk, A. S. Littooi and R. A. J. Nievelstein, «Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?,» *Ann Oncol.*, 2013; 25(5):921-7.
- [25] H. J. A. Adams, T. C. Kwee, R. Fijnheer, S. V. Dubois, R. A. J. Nievelstein and J. M. H. Klerk, «Direct comparison of visual and quantitative bone marrow FDG-PET/CT findings with bone marrow biopsy results in diffuse large B-cell lymphoma: does bone marrow FDG-PET/CT live up to its promise?,» *Acta Radiologica - SAGE Journals*, 2014; 56(10):1230-5.
- [26] M. Alzahrani, T. C. El-Galaly, M. Hutchings, J. W. Hansen, A. Loft, H. E. Johnsen, et al., «The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: A Danish-Canadian study,» *Ann Oncol.*, 2016; 27(6):1095-99.
- [27] T. H. C. Liang, T. M. Santos, A. Jerez, L. Senent, M. T. Orero, M. J. Remigia et al., «The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients,» *Am J Hematol.*, 2015; 90:686-90.
- [28] C. A. Voltin, H. Goergen, C. Baues, M. Fuchs, J. Mettler, S. Kreissl ve e. al., «Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18,» *Ann Oncol.*, 2018; 29(9):1926-31.
- [29] G. Çetin, M. A. Çıkrıkçıoğlu, T. Özkan, C. Karatoprak, M. C. Ar, A. E. Eşkazan ve ark., «Can Positron Emission Tomography and Computed Tomography Be a Substitute for Bone Marrow Biopsy in Detection of Bone Marrow Involvement in Patients with Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma?,» *Turk J Haematol.*, 2015; 32(3):213-9.
- [30] A. Adams, T. Kwee, R. Fijnheer, S. V. Dubois, R. A. J. Nievelstein and J. M. H. Klerk, «Bone marrow FDG-PET/CT in Hodgkin lymphoma revisited: do imaging and pathology match?,» *Ann Nucl Med.*, 2014; 29(2):132-7.

- [31] T. C. El-Galaly , F. d'Amore, K. J. Mylam, P. d. N. Brown, M. Bøgsted and A. Bukh, «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):4508-14.
- [32] G. Cheng, «The diagnostic value of FDG–PET cannot be judged by iliac bone marrow biopsy,» *Br J Radiol.*, 2014; 85(1016):1204-5.
- [33] S. Purz, C. Körholz, K. Dieter, H. Dirk, K. Antje, S. Ina, et al., «[18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma,» *J Clin Oncol.*, 2011; 10;29(26):3523-8.
- [34] A. Khan and Barrington S. F., «PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement,» 2013; 122(1):61-7.
- [35] A. Avigdor, «Staging DLBCL: bone marrow biopsy or PET-CT?,» *Blood | American Society of Hematology*, 2013;122(1):4-5.
- [36] B. Hao, L. Zhao, N. Luo, D. Ruan, Y. Pang, W. Guo, et al., «Is it sufficient to evaluate bone marrow involvement in newly diagnosed lymphomas using 18F-FDG PET/CT and/or routine iliac crest biopsy? A new approach of PET/CT-guided targeted bone marrow biopsy,» 2018; 8(1):1192.
- [37] D. K. Mulindwa, B. Altmann, G. Held, S. Angel, S. Stilgenbauer, L. Thurner et al., «FDG PET/CT to detect bone marrow involvement in the initial staging of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma: results from the prospective, multicenter PETAL and OPTIMAL>60 trials,» *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, 2021;48(11):3550-9.
- [38] A. R. Teagle, H. Barton , E. C. Edwards , S. Dizdarevic and T. Chevassut, «Use of FDG PET/CT in identification of bone marrow involvement in diffuse large B cell lymphoma and follicular lymphoma: comparison with iliac crest bone marrow biopsy,» *Acta Radiol.*, 2017;58(12):1476-84.